



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

2015/2016

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

**Manifestações Oculares da Polineuropatia  
Amiloidótica Familiar: a propósito de dois casos  
clínicos**

Filipa Galante Pereira, nº12658

Orientador: Dr. Ivo Filipe Gama

Coordenador da Unidade: Professor Doutor Manuel Monteiro-Grillo

Clínica Universitária de Oftalmologia

## RESUMO

**Introdução:** A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença sistêmica e hereditária de transmissão autossômica dominante, caracterizada por uma progressiva polineuropatia sensitiva, motora e autonômica. O tipo mais comum é a PAF tipo I que traduz a mutação Val30Met do gene da transtirretina (TTR), condicionando depósitos extracelulares de amiloide nos nervos e órgãos, como os tecidos oculares. As alterações oculares dos diferentes tipos da PAF são expostas, através da descrição retrospectiva de dois casos clínicos.

**Caso clínico I:** Doente do sexo masculino, 44 anos, com diagnóstico de PAF tipo I desde 1995 por testes genéticos, submetido a transplante hepático em 1997 com melhoria da neuropatia periférica dos membros inferiores e seguimento em consulta de oftalmologia por miopia. Em Novembro de 2011, apresenta um episódio de dor ocular no olho direito (OD) e dirige-se às urgências. Ao exame oftalmológico, apresentava pupilas festonadas e opacidades vítreas. A pressão intra-ocular (PIO) era de 40mmHg no OD e 28mmHg no olho esquerdo (OE) e a gonioscopia revelou ângulo aberto. A tomografia de coerência ótica (OCT) detetou um defeito súpero-temporal da camada de fibras nervosas da retina no OE. Foi iniciada terapêutica dirigida e, atualmente, mantém uma PIO controlada com timolol e brimonidina, sem progressão desde 2011.

**Caso clínico II:** Doente do sexo masculino, 71 anos, sem antecedentes familiares relevantes, antecedentes pessoais de amiloidose sistêmica diagnosticada por biópsia renal em Setembro de 2013, negativa para a proteína amiloide sérica A, cadeia leve da imunoglobulina e mutação Val30Met da TTR, apresenta um quadro progressivo de comprometimento do sistema nervoso periférico, sistema nervoso autonômico, rins e coração desde 2004. Em julho de 2015, recorre a consulta de oftalmologia por queixas de visão turva de longa data, tendo-se verificado distrofia estromal *lattice* da córnea. Por suspeita de PAF tipo IV pede-se a sequenciação genética da proteína gelsolina, que revelou a mutação Agel Asn-187.

**Discussão:** Atualmente, com a longa expectativa de vida, há um aumento do risco de manifestações oculares da PAF, mesmo após o transplante hepático. Os oftalmologistas devem estar atentos para algumas alterações oculares características desta patologia, como as pupilas festonadas com depósitos amilóides, as opacidades vítreas, o glaucoma secundário e a distrofia *lattice* da córnea tipo II.

## ABSTRACT

**Introduction:** The familial amyloid polyneuropathy (FAP) is a systemic disease, inherited in an autosomal dominant transmission way, characterized by a progressive sensory, motor and autonomic polyneuropathy. The most common type is the FAP Type I expressing the Val30Met mutation in the gene transthyretin (TTR), conditioning extracellular deposits of amyloid in the organs and nerves such as ocular tissues. In this paper, the ocular changes in several different types of FAP are presented through the description of two clinical cases.

**Case report I:** 44 year-old man, with FAP Type I diagnosis since 1995 by genetic tests, underwent liver transplantation in 1997 with improvement of the peripheral neuropathy of the lower limbs and is currently being followed in ophthalmology for myopia. In November 2011, presented with an episode of ocular pain in the right eye (RE) and went to the emergency department. Ophthalmologic examination showed scalloped pupils and vitreous opacities. Intraocular pressure (IOP) was 40 mmHg (RE) and 28 mmHg (LE) and gonioscopy revealed open angle. The optical coherence tomography (OCT) detected a superior-temporal defect of the retinal nerve fiber layer in the LE. Therapy was initiated with timolol and brimonidine and he currently maintains a stable IOP, progression-free since 2011.

**Case report II:** 71 year-old man with no relevant family history, with a prior history of systemic amyloidosis diagnosed by renal biopsy in September 2013, negative for serum amyloid A protein, immunoglobulin light chain and Val30Met TTR mutation, with a progressive compromise of the peripheral and autonomic nervous system, kidneys and heart since 2004. In July 2015, the patient went to see an ophthalmologist due to prolonged blurred vision, with lattice corneal dystrophy. Due to a possible FAP Type IV, the gelsolin protein was genetically sequenced and the Agel Asn-187 mutation was found.

**Discussion:** With the current long life expectancy associated with FAP there is an increased risk of ocular manifestations, even after liver transplantation. Ophthalmologists should be aware of some eye changes that are characteristic of this disease, such as scalloped pupils with amyloid deposits, vitreous opacities, secondary glaucoma and corneal lattice corneal dystrophy, gelsolin type (Meretoja's syndrome).

## Introdução

O termo amiloidose descreve um conjunto de doenças raras caracterizadas pela deposição e acumulação de proteínas insolúveis agregadas numa estrutura ordenada e que apresentam configuração  $\beta$ -pregueada na difração por raio X <sup>[1][7]</sup>. A nomenclatura atual da amiloidose baseia-se no tipo bioquímico da proteína que constitui os depósitos de amilóide, sendo referida pela letra A (de amiloidose) seguida por uma abreviatura da proteína anómala <sup>[7][34]</sup>. Por exemplo, na PAF de tipo português, as fibrilas consistem na proteína TTR, sendo a designação atual ATTR <sup>[34]</sup>. Pode ainda ser classificada consoante o seu padrão clínico, se é sistémica ou localizada e se é adquirida ou hereditária <sup>[7]</sup>. Deste modo, a amiloidose pode ser primária, muitas vezes hereditária (como o caso da PAF) ou secundária a doenças inflamatórias crónicas, causando uma forma esporádica da doença, a amiloidose sistémica senil (ASS) <sup>[10]</sup>. Esta última está relacionada com a idade, na qual 25% da população com mais de 80 anos desenvolve ASS <sup>[17]</sup>, e afeta maioritariamente o género masculino após os 60 anos <sup>[20]</sup>. Os depósitos amilóides contêm TTR normal *wild-type* que afeta principalmente o coração <sup>[10]</sup>.

Segundo a nomenclatura de 2014 <sup>[4]</sup>, 31 proteínas extracelulares diferentes são conhecidas por formar depósitos em humanos e têm sido relatados casos de amilóide intracelular. Os depósitos de amilóide causam doença pela acumulação gradual nos órgãos, provocando a sua disrupção e comprometimento das suas funções <sup>[18]</sup>.

As amiloidoses familiares são doenças autossómicas dominantes, com início na meia-idade, que formam depósitos amilóides de proteínas plasmáticas alteradas <sup>[8]</sup>. Estas doenças são raras, com uma incidência estimada <1 caso/100,000 nos EUA, enquanto Portugal, Suécia e Japão apresentam incidências mais altas <sup>[8][20]</sup>.

A primeira referência mundial à PAF, vulgarmente conhecida como “Doença dos Pezinhos”, foi descrita pelo neurologista Mário Corino da Costa Andrade no litoral norte de Portugal em 1952 <sup>[2][17]</sup>. Rapidamente foram identificados mais casos no Japão (1968) e Suécia (1976) <sup>[7][10]</sup>. A PAF é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela acumulação de amilóide nos nervos periféricos e outros órgãos, como o olho <sup>[10]</sup>. A neuropatia é habitualmente simétrica com distribuição focal e progressão centrípeta <sup>[10]</sup>. Apresenta alta heterogeneidade fenotípica e genotípica e idade de início variável <sup>[10]</sup>.

Quando há suspeita de PAF, é necessário realizar uma biópsia e posterior exame patológico para a identificação de depósitos amilóides. Os tecidos para análise podem ser os nervos, coração, rim, mucosa retal (sensibilidade 70-80%), gordura abdominal ou

glândulas salivares <sup>[10]</sup>. Caso haja amilóide, ao exame microscópico, os tecidos podem revelar áreas extracelulares eosinofílicas homogêneas com coloração hematoxilina-eosina <sup>[10]</sup>. As duas técnicas mais simples e específicas para a identificação de depósitos extracelulares de amilóide são a afinidade seletiva para o Vermelho do Congo e a birrefringência verde-maçã, amarelo ou laranja na deflexão de luz polarizada <sup>[1][4][8][9]</sup>. Os depósitos de amilóide são também corados com Tioflavina S <sup>[10][17]</sup>. Após a confirmação de amilóide, a proteína deve ser determinada por imuno-histoquímica, microscopia imunoelétrica, ou extração e análise bioquímica usando espectrometria de massa <sup>[8]</sup>. A sequenciação genética é usada para identificar proteínas mutadas causadoras de amiloidoses familiares <sup>[8]</sup>. Para descartar a presença de alterações oculares, a abordagem inicial deve incluir um exame oftalmológico completo, nomeadamente a medição da acuidade visual, tonometria, observação da superfície ocular e segmento anterior com lâmpada de fenda, fundoscopia para observação do disco ótico e da retina, assim como avaliação dos campos visuais e a realização de determinados exames complementares para uma avaliação perimétrica e deteção de eventuais defeitos da camada de fibras nervosas peripapilar <sup>[10]</sup>.

O mais comum é a mutação da proteína TTR, mas variantes de apolipoproteínas AI (ApoAI) ou AII, gelsolina, fibrinogénio Aα, ou lisozima têm sido documentadas em algumas famílias de todo o mundo <sup>[8][10][17]</sup>. Historicamente, com base na proteína e respetiva mutação, foram identificados quatro tipos de PAF <sup>[4][7][28]</sup>: tipo I, II, III e IV.

A PAF também pode ser dividida em três fases de acordo com a progressão da neuropatia <sup>[10][20]</sup>. Na fase I, há um comprometimento dos membros inferiores, sem dificuldade na marcha. Após 5-6 anos, a fase II, há comprometimento dos membros superiores, sem necessidade de auxílio na marcha. Após 10 anos, a fase III, há uma dependência total, onde o doente se encontra acamado ou numa cadeira de rodas.

### ***PAF tipo I***

A PAF tipo I, tipo Português, Sueco ou Japonês é o tipo mais estudado e comum. Traduz uma mutação pontual de adenina para guanina na posição 30 (ATG → GTG: A30G) do gene situado no cromossoma 18 (18q11.2-q12.1) que codifica a TTR (ou também conhecida como pré-albumina), condicionando a substituição de valina por metionina (Val30Met) <sup>[7][9][10][28]</sup>. Esta mutação é responsável pela alta prevalência da doença em áreas endémicas, particularmente a Póvoa de Varzim e Vila do Conde (no norte de Portugal), Suécia, Japão, Brasil e Maiorca, por ordem decrescente <sup>[10][11][20]</sup>.

Nas zonas endémicas de Portugal, a mutação Val30Met tem uma prevalência de 1/538 a 1/1000 pessoas <sup>[10]</sup>. No norte da Suécia, 1,5% da população é portadora do gene mutado <sup>[10]</sup>. O fenótipo homozigótico assemelha-se a um heterozigoto em doentes com a mutação Val30Met <sup>[10]</sup>.

Nos indivíduos saudáveis, a TTR, designada *wild-type*, forma tetrâmeros que circulam no sangue, no líquido cefalorraquidiano e no humor aquoso <sup>[10]</sup>. Atua como transportadora da proteína tiroxina (T4) na barreira hemato-encefálica e barreira hemato-plexos coroides do líquido cefalorraquidiano e é importante no transporte da vitamina A, através da formação de um complexo macromolecular com a proteína de ligação ao retinol <sup>[2][19][20][22]</sup>. Se o retinol não se ligar à TTR, é filtrado pelos rins e excretado na urina <sup>[10]</sup>. A TTR é sintetizada principalmente pelo fígado (~90%) e uma pequena porção pode ser sintetizada pelas células epiteliais dos plexos coroides no cérebro, epitélio pigmentado da retina (EPR), epitélio pigmentado do corpo ciliar (EPCC), intestino delgado e células  $\alpha$  do pâncreas <sup>[10][12][13][14]</sup>. Caso a TTR esteja mutada, a estabilidade dos tetrâmeros fica reduzida, induzindo a sua dissociação em monómeros e formação de fibrilas de amilóide <sup>[10]</sup>. Os depósitos de TTR são distribuídos difusamente no sistema nervoso periférico, especialmente no endoneuro, envolvendo os troncos nervosos, plexos e gânglios sensoriais e autonómicos. Mais de 120 mutações diferentes no gene da TTR foram descobertas <sup>[10][11][20]</sup>.

Alguns autores sugerem que a perda das fibras do nervo periférico, que ocorre na PAF, se deve à isquemia local provocada pela deposição de amilóide no endoneuro, bem como pela toxicidade direta destes depósitos nas células <sup>[10]</sup>.

Os doentes com PAF associada à mutação Val30Met podem ser divididos pela idade de início da doença em dois grupos com características clínicas e patológicas diferentes: o tipo precoce e o tipo tardio <sup>[11]</sup>. No tipo com início precoce (antes dos 50 anos <sup>[16][17]</sup>), os doentes tendem a relacionar-se com as áreas endémicas, apresentam alta penetrância, história familiar positiva e têm uma relação de género masculino/feminino de 1.56:1 <sup>[11][16][17]</sup>. Apresentam disfunção autonómica e perda da sensibilidade superficial <sup>[11]</sup>. Em contrapartida, o grupo de início tardio relaciona-se com áreas não endémicas, apresenta uma extrema preponderância para o género masculino e cardiomegália grave <sup>[11][16]</sup>. O envolvimento cardíaco inicial pode ser encontrado em 5 a 23% dos doentes com PAF de início tardio <sup>[19]</sup>. A disfunção autonómica e história familiar são menos frequentes e o envolvimento de órgãos e dor neuropática grave são mais frequentes <sup>[16][17]</sup>. Foi ainda observado depósitos amilóides de TTR *wild-type* no

coração, nos grupos de início tardio, bem como o aumento da sua quantidade com a idade no género masculino <sup>[11]</sup>. Deste modo, os doentes do sexo masculino com PAF podem progredir para ASS à medida que envelhecem <sup>[11]</sup>.

Na PAF portuguesa, a idade de início é precoce, sendo a média de 33 anos, com penetrância completa na maioria das famílias (penetrância de 80% aos 50 anos), enquanto nas formas de início tardio (como nos suecos), a penetrância é incompleta (penetrância de 11% aos 50 anos), dificultando o diagnóstico <sup>[20]</sup>. O Japão tem uma penetrância alta <sup>[31]</sup>. Os doentes suecos têm manifestações sistémicas menos severas e apresentam um curso mais lento, quando comparados com os doentes portugueses e japoneses <sup>[22][31]</sup>. Devido à variabilidade fenotípica causada por diferentes penetrâncias, 13% dos doentes podem ter uma história familiar negativa <sup>[19]</sup>. As mulheres apresentam um início mais tardio do que os homens ( $33.7 \pm 5.8$  versus  $29 \pm 6.4$ ) <sup>[10]</sup> e a doença manifesta-se mais cedo se herdada por via materna <sup>[2]</sup>. Aproximadamente 80% dos casos ocorrem antes dos 40 anos e 85% dos pacientes têm uma história familiar positiva <sup>[10]</sup>. A PAF causada pela mutação da TTR (PAF TTR) causa uma polineuropatia que se inicia com a perda da sensibilidade térmica e algica, juntamente com neuropatia motora e disfunção autonómica, levando a um estado de caquexia e a um curso fatal em 10 a 20 anos, se sem tratamento <sup>[3][7][10][14][20]</sup>. Nesta fase final, o doente sofre de paralisia flácida dos membros, disfunção de múltiplos órgãos e desregulação autonómica <sup>[10]</sup>. É caracterizada ainda por sintomas ao nível do trato gastrointestinal, coração, tecidos oculares, rins, gengiva, entre outros <sup>[11][12]</sup>.

São várias as manifestações oculares associadas à PAF tipo I. De entre as alterações mais precoces, destacam-se os vasos conjuntivais dilatados e tortuosos e a queratoconjuntivite *sicca* <sup>[36][42]</sup>. As opacidades vítreas e o glaucoma surgem mais tardiamente <sup>[24][42]</sup>. A prevalência da síndrome do olho seco, as alterações pupilares e as opacidades vítreas aumenta com o tempo de duração da doença <sup>[22]</sup>.

A transplantação hepática para a PAF foi realizada pela primeira vez em 1990 e é atualmente considerada uma terapia *life-saving*, podendo parar o curso da neuropatia em até 70% dos casos <sup>[39]</sup>. Atualmente pratica-se o conhecido transplante sequencial ou em “dominó”, no qual fígados de doentes com PAF são transplantados para doentes com cirrose ou carcinoma <sup>[10]</sup>. Contudo, a transplantação não previne as lesões cardíacas ou oculares <sup>[7]</sup>. Adicionalmente, a meglumina de tafamidis, um estabilizador da TTR, parece influenciar favoravelmente o curso da doença, estando aprovado desde 2011 na Europa apenas para a fase I da doença <sup>[17][20]</sup>. Tanto o transplante hepático como as

moléculas estabilizadoras da TTR estão dependentes da fase da doença e idade do doente.

### ***PAF tipo II***

A PAF tipo II, tipo Indiana, Suíça, Alemã ou Rukavina traduz uma substituição de isoleucina por serina no codão 84 (Ser-84) do resíduo 127 do gene da TTR, localizado no cromossoma 18 <sup>[18]</sup>. Epidemiologicamente, esta doença é comum em famílias na Suíça e Alemanha <sup>[10]</sup> e foi inicialmente descrita numa família indiana de descendência suíça <sup>[18]</sup>. É uma doença de início tardio <sup>[18]</sup> e, clinicamente, apresenta-se com a síndrome do canal cárpico, neuropatia nos membros superiores, cardiomiopatia e leve disfunção autonómica <sup>[10][18]</sup>. Também podem desenvolver amiloidose vítrea <sup>[28]</sup>. A maioria dos doentes tem um curso fatal após 10-20 anos do início da doença, devido a insuficiência cardíaca ou complicações associadas <sup>[18]</sup>.

### ***PAF tipo III***

A PAF tipo III, tipo Van Allen ou tipo Iowa resulta da substituição de glicina por arginina na posição 26 do gene da proteína ApoA1 <sup>[7][34]</sup>. São conhecidas 16 mutações do gene ApoA1 associadas com amiloidose hereditária <sup>[4][7]</sup>. É caracterizada pela deposição de amiloide em órgãos principais, incluindo os rins, o fígado, o trato gastrointestinal e o coração <sup>[7]</sup>. Polineuropatia e neuropatia craniana também são características desta entidade <sup>[10][34]</sup>.

### ***PAF tipo IV***

A PAF tipo IV, também pode ser designada por PAF tipo finlandês (PAFF), síndrome de Meretoja, síndrome Kymenlaakso, amiloidose Agel ou amiloidose V <sup>[6]</sup>. É uma doença com penetrância de 100% e expressividade variável <sup>[6][44]</sup>, descrita por Meretoja em 1969, na província Häme no sul da Finlândia. Esta doença é rara, estando descritos cerca de 400 casos na Finlândia (mais comum no sudeste) e aproximadamente 15 casos dispersos pela restante Europa, EUA e Japão <sup>[5][6][7][43]</sup>. Recentemente, esta patologia foi encontrada numa família do Irão <sup>[6]</sup>.

A gelsolina é uma proteína de seis domínios, que tem duas variantes como resultado de *splicing* alternativo, encontrada intracelularmente ou no plasma <sup>[44]</sup>. A versão (forma) intracelular está envolvida no processo de manutenção da motilidade e arquitetura da célula, enquanto a versão (forma) secretada para o plasma faz parte do



sistema de eliminação dos filamentos de actina do sangue <sup>[6]</sup>. Deste modo, a PAFF traduz uma mutação pontual de guanina para adenina na posição 654 (GAC → AAC: G654A) do gene situado no cromossoma 9q32-34 que codifica a gelsolina, condicionando a substituição do ácido aspártico por asparagina no codão 187 (Asn-187) <sup>[7]</sup>. Esta alteração induz a formação de amilóide extracelular da versão secretada da gelsolina <sup>[6]</sup>, designada por Agel Asn-187 <sup>[5]</sup>. Esta mutação provoca a perda da ligação do Ca<sup>2+</sup> à subunidade G2 da molécula gelsolina, necessária para a estabilização da proteína. Consequentemente, há uma proteólise anormal no fragmento C-terminal da molécula, o que resulta na deposição extracelular do resíduo 71 do fragmento da gelsolina <sup>[7]</sup>.

Uma mutação semelhante, onde o ácido aspártico é substituído por tirosina no codão 187 (mutação pontual de guanina para timina → G654T), tem sido descrita em doentes de origem dinamarquesa, checa, francesa e brasileira (um caso de uma família) apresentando uma expressão clínica similar aos doentes finlandeses <sup>[6][43][45]</sup>.

A PAFF é uma doença de início tardio e lentamente progressiva que acomete o aparelho ocular, o sistema nervoso e a pele. Nas alterações do globo ocular incluem-se a distrofia *lattice* da córnea tipo II (DLC2) que é a alteração mais típica e mais precoce <sup>[43]</sup>, surgindo antes dos 30 anos <sup>[5][6][7]</sup>; a síndrome do olho seco e outras menos frequentes como o glaucoma, a blefarocalásia e a catarata (habitualmente em idades mais tardias <sup>[5]</sup>). Também foi descrita a perda da acuidade visual, erosões leves da córnea e irite com surgimento na terceira década de vida, mas aparentemente por volta dos 20 anos de idade é possível observar alterações na lâmpada de fenda <sup>[47]</sup>.

Na 4.<sup>a</sup> ou 5.<sup>a</sup> década surge habitualmente a neuropatia periférica sensorial e motora (afetando principalmente as extremidades distais) e craniana bem como as alterações cutâneas, nomeadamente cútis laxa (elastólise, na qual a pele torna-se inelástica; dermatocalásia, ptose, lábio inferior saliente, ectrópio, orelhas pendulares) com uma aparência facial característica tipo cão ou máscara <sup>[5][6][7][43][44]</sup>. No que toca ao envolvimento dos nervos cranianos, tipicamente o ramo superior do nervo facial é o primeiro afetado. O envolvimento do nervo hipoglosso é frequente, muitas vezes associado a neuropatia glossofaríngea e vagal. Pode estar variavelmente associada a manifestações sistémicas como alterações cardíacas, renais e faríngeas <sup>[7]</sup>.

Verificou-se que a taxa de mortalidade da PAFF é superior à população finlandesa sem doença <sup>[6]</sup>.

Através do relato de dois casos clínicos de PAF no serviço de Oftalmologia do Hospital Santa Maria, propõe-se uma exposição sobre as alterações oculares decorrentes desta patologia e revisão bibliográfica com base em artigos de língua inglesa e portuguesa (publicados de 1987 a 2015), bem como algumas obras de literatura.

## **Casos clínicos**

### ***Caso clínico I***

Doente do sexo masculino, 44 anos de idade, caucasiano, com antecedentes pessoais de PAF tipo I (Val30Met) desde 1995 diagnosticada por testes genéticos. Foi submetido a transplante hepático em 1997, a partir do qual a sintomatologia da neuropatia periférica dos membros inferiores melhorou. Como antecedentes familiares, tem o irmão e a mãe com diagnóstico de PAF. Consulta regularmente o oftalmologista por erro de refração (miopia) e não apresenta outras alterações oculares, sistémicas ou cirurgias anteriores.

Após 14 anos do transplante hepático, em Novembro de 2011, inicia um episódio de dor ocular no OD, no qual se dirige às urgências. Ao exame objetivo, é realizada uma avaliação global oftalmológica. A acuidade visual corrigida foi de 10/10, em ambos os olhos. O exame neuro-oftalmológico revelou isocória, com respostas pupilares lentas à estimulação luminosa e acomodação, mas simétricas e sem qualquer anomalia dos movimentos extraoculares. À lâmpada de fenda, observaram-se depósitos esbranquiçados de amiloide nos bordos pupilares, assemelhando-se a pseudoexfoliação, e indentações e festonamento das pupilas bilateralmente, bem como alguns depósitos no vítreo anterior (Figura 1). A fundoscopia não revelou alterações significativas (Figura 2).

A avaliação destes resultados tornou necessário complementar com mais exames oftalmológicos por suspeita de hipertensão ocular. O valor da PIO através da tonometria de aplanção de Goldmann foi de 40 mmHg no OD e 28 mmHg no OE. A gonioscopia revelou ângulo aberto de grau 4 na classificação de Shaffer. A espessura da córnea central na paquimetria ultrassónica foi de 559 µm no OD e 550 µm no OE. A ecografia oftalmológica em Modo B revelou algumas opacidades vítreas bilaterais (depósitos vítreos de amiloide) (figura 3). A OCT revelou um defeito isolado da camada de fibras nervosas na área súpero-temporal, com diminuição de espessura “borderline” no setor temporal inferior, do OE, mas com espessura média normal no OE e sem alterações da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar em todos os sectores no OD (figura

4). A perimetria estática computadorizada (*Octopus*) não demonstrou alterações clinicamente significativas nos campos visuais de ambos os olhos.

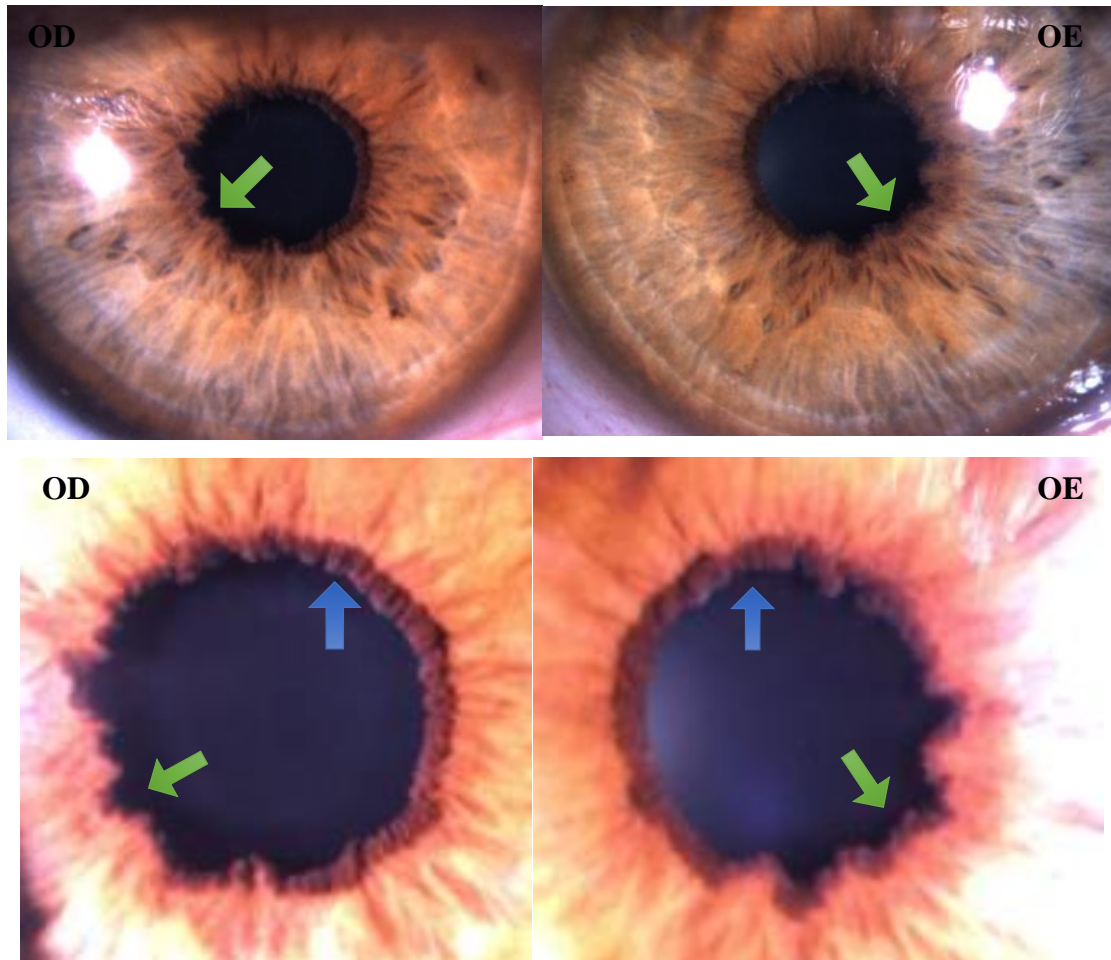


Figura 1. Fotografia da biomicroscopia ou lâmpada de fenda. Visualização de depósitos amilóides esbranquiçados nos bordos das pupilas (setas azuis) e indentação e festonamento das pupilas bilateralmente (setas verdes).

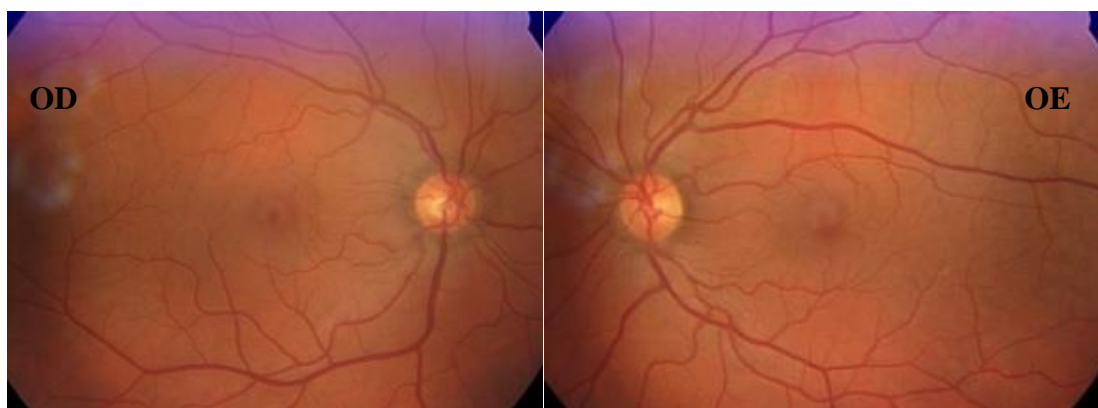


Figura 2. Retinografia do OD e OE sem alterações significativas nos pólos posteriores.

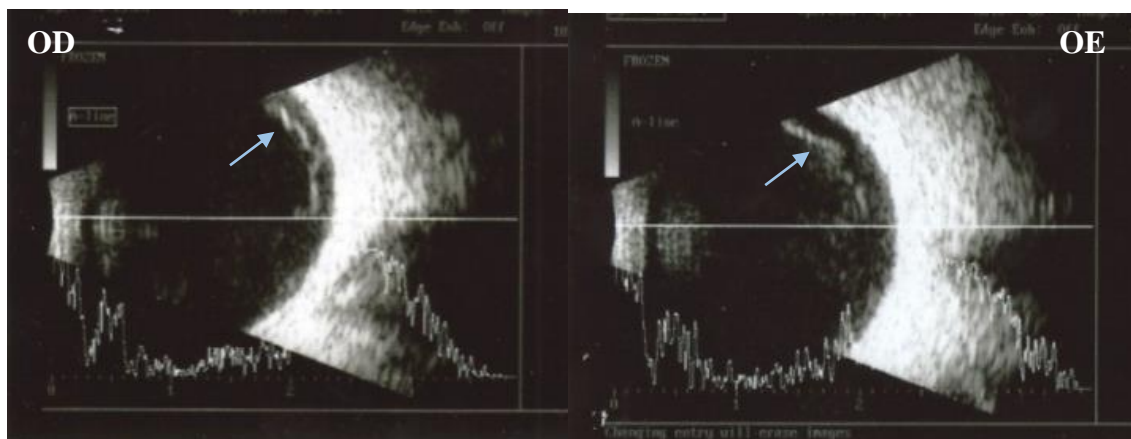


Figura 3. Ecografia oftalmológica em Modo B que evidencia algumas opacidades vítreas (depósitos vítreos de amiloide) no OD e OE (setas azuis), mas em menor grau comparativamente com a deposição pupilar de amiloide.

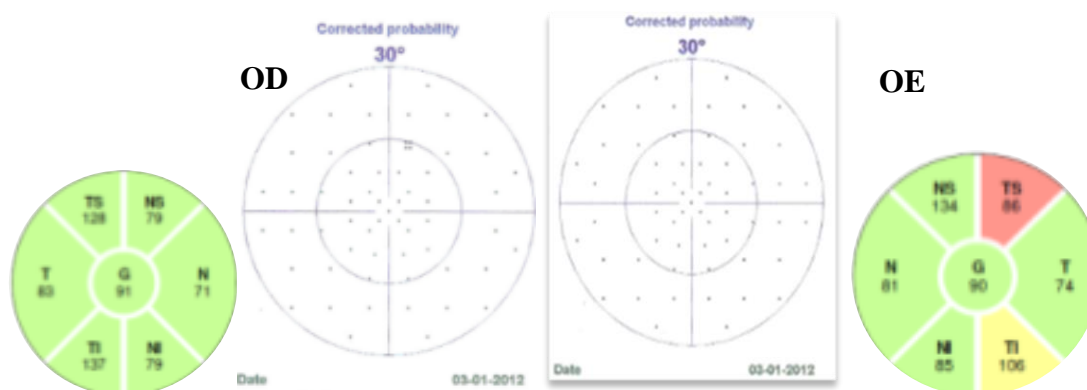


Figura 4. OCT da camada de fibras nervosas e perimetria estática computadorizada *Octopus* (dG2). Ilustra um defeito isolado da camada de fibras nervosas na área súpero-temporal, com diminuição de espessura “borderline” no setor temporal inferior, do OE, mas sem alterações da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar no OD. A perimetria estática computadorizada não demonstrou alterações perimétricas do OD/OE no *Octopus* (dG2).

Foi iniciada terapia tópica com timolol a 0.5%, dorzolamida e apraclonidina; acetazolamida 250 mg posologia oral; e infusão endovenosa de 250 mL de manitol a 20% durante 30 minutos, baixando a PIO para 26 mmHg no OD e 21 mmHg no OE. Para otimizar o controlo da PIO foi associado brimonidina com timolol, que resultou na PIO de 14 mmHg em ambos os olhos.

O doente foi referenciado para consulta de Glaucoma de rotina e manteve-se com a PIO controlada com brimonidina e timolol. A última perimetria estática

computadorizada *Octopus* (central 30°, *Tendency Oriented perimetry, G2 strategy*) e OCT de Outubro de 2013 (figura 5) foram sobreponíveis à de Novembro de 2011, sem evidência de progressão de glaucoma.

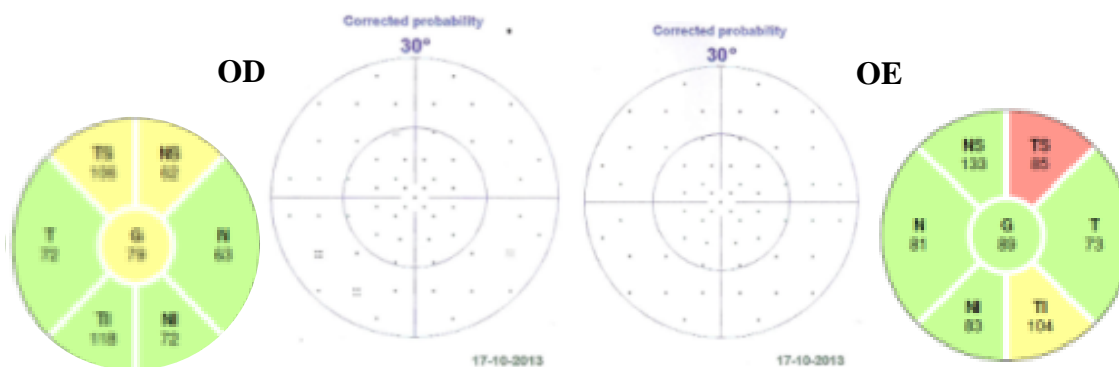


Figura 5. OCT da camada de fibras nervosas e perimetria estática computadorizada *Octopus* (dG2-30°) de 2013.

### Caso clínico II

Doente do sexo masculino, 71 anos de idade, caucasiano, natural e residente em Lisboa, sem antecedentes familiares relevantes, iniciou quadro de neuropatia periférica por volta de 2004 que, posteriormente, evoluiu para neuropatia autonómica manifestada por diarreia crónica com mais de 2 anos de evolução, hipotensão e episódios de lipotimia. Em Setembro de 2013, foi feito o diagnóstico de amiloidose por biópsia renal, sendo negativa para a proteína AA (proteína precursora: proteína amiloide sérica A) e AL (proteína precursora: cadeia leve da imunoglobulina) [4]. A sequenciação do gene para a mutação Val30Met da TTR foi igualmente negativa. Clinicamente, apresentava uma amiloidose sistémica com envolvimento do sistema nervoso periférico, sistema nervoso autonómico e rins. Esta manifestava-se por abolição dos reflexos osteotendinosos nos membros inferiores e diminuição nos membros superiores; abolição da sensibilidade álgica até às raízes das coxas, abolição da sensibilidade vibratória até aos tornozelos, diminuição da sensibilidade postural e insuficiência renal crónica por síndrome nefrótica.

Em Julho de 2015, recorre a consulta de oftalmologia no Hospital Santa Maria, referenciado pela consulta de neurologia, com diagnóstico de amiloidose sistémica de etiologia a esclarecer, por queixas de visão turva de longa data. O doente tinha feito o teste genético para a mutação Val30met duas vezes, que revelou ser negativa. A avaliação oftalmológica revelou uma acuidade visual corrigida de 5/10 no OD e OE,

uma PIO de 10 mmHg no ODE, à lâmpada de fenda constata-se a presença de cataratas córtico-nucleares densas (grau 3 de opacificação) e distrofia estromal *lattice* da córnea e na fundoscopia não se constatarem alterações.

Em Agosto de 2015, apresentava uma acuidade visual corrigida de 4/10 no OD e 6/10 no OE, uma PIO de 15 mmHg no OD e 16 mmHg no OE por tonometria de não-contato e, na lâmpada de fenda, mantinha a presença de distrofia estromal *lattice* da córnea assimétrica (mais significativa no OD). Na fundoscopia observaram-se áreas de atrofia do EPR macular e extramacular condicionando um aspeto tigróide relacionado com a idade (figura 6), sem presença de opacidades vítreas. Como afeção extraocular, tinha envolvimento sistémico marcado, nomeadamente renal e cardíaco, suspeitou-se então de PAF tipo IV (Síndrome de Meretoja), pelo que foi pedida a sequenciação do gene gelsolina.

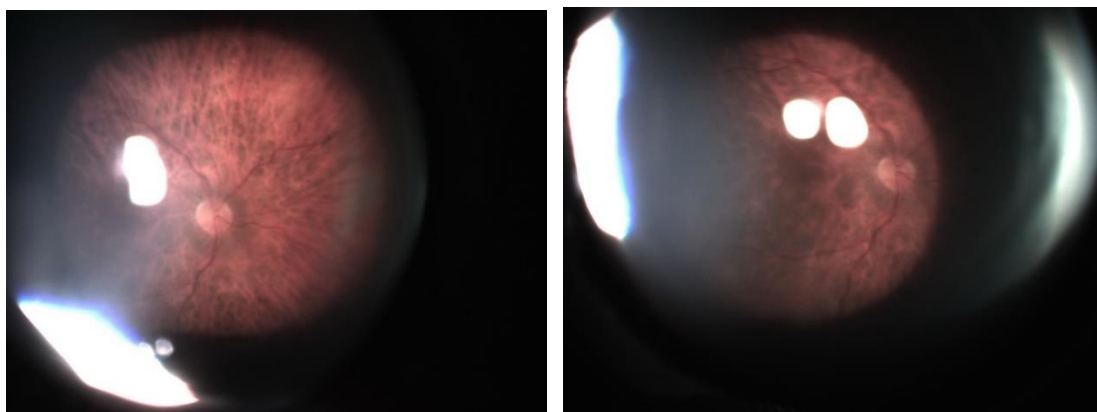


Figura 6. Fotografia de fundoscopia, com áreas de atrofia do EPR macular e extramacular condicionando um aspeto tigróide relacionado com a idade.

Em Setembro de 2015, o OCT na região macular demonstrou descolamento posterior do vítreo bilateral, as camadas externas estavam preservadas, e as depressões fisiológicas foveais estavam conservadas bilateralmente. A espessura central da retina foi de 285  $\mu\text{m}$  no OD e de 290  $\mu\text{m}$  no OE. A camada de fibras nervosas não apresentava alterações sectoriais significativas na região peripapilar do OD (média de 81  $\mu\text{m}$ ) nem do OE (média de 77  $\mu\text{m}$ ).

Clinicamente, salientavam-se as anomalias do equilíbrio, as dores tipo choque elétrico nos membros inferiores, o agravamento da diminuição da sensibilidade fina com dificuldade em apertar botões e agarrar copos, mantinha os episódios de hipotensão ortostática ocasionais e períodos de diarreia alternados com obstipação pouco frequentes. Ao exame objetivo, apresentava anestesia algica até aos joelhos com



hipostesia na porção inferior das coxas, membros superiores com hipostesia até ao punho, sensibilidade propriocetiva ausente, força grau 4 na dorsiflexão do pé e primeiro dedo bilateralmente e restantes membros inferiores e superiores com força grau 5, arreflexia dos membros inferiores e reflexos osteo-tendinosos diminuídos nos membros superiores. Na ecocardiografia, salienta-se o ventrículo esquerdo dilatado com disfunção diastólica, aurícula esquerda dilatada e hipertensão pulmonar significativa.

Em Outubro de 2015, a biomicroscopia à lâmpada de fenda apresentava múltiplas opacidades estromais lineares bilaterais na região central das córneas, e com preservação da transparência central (figura 7 e 8), e cataratas córtico-nucleares densas (grau 3 de opacificação) no OD e OE com indicação cirúrgica.

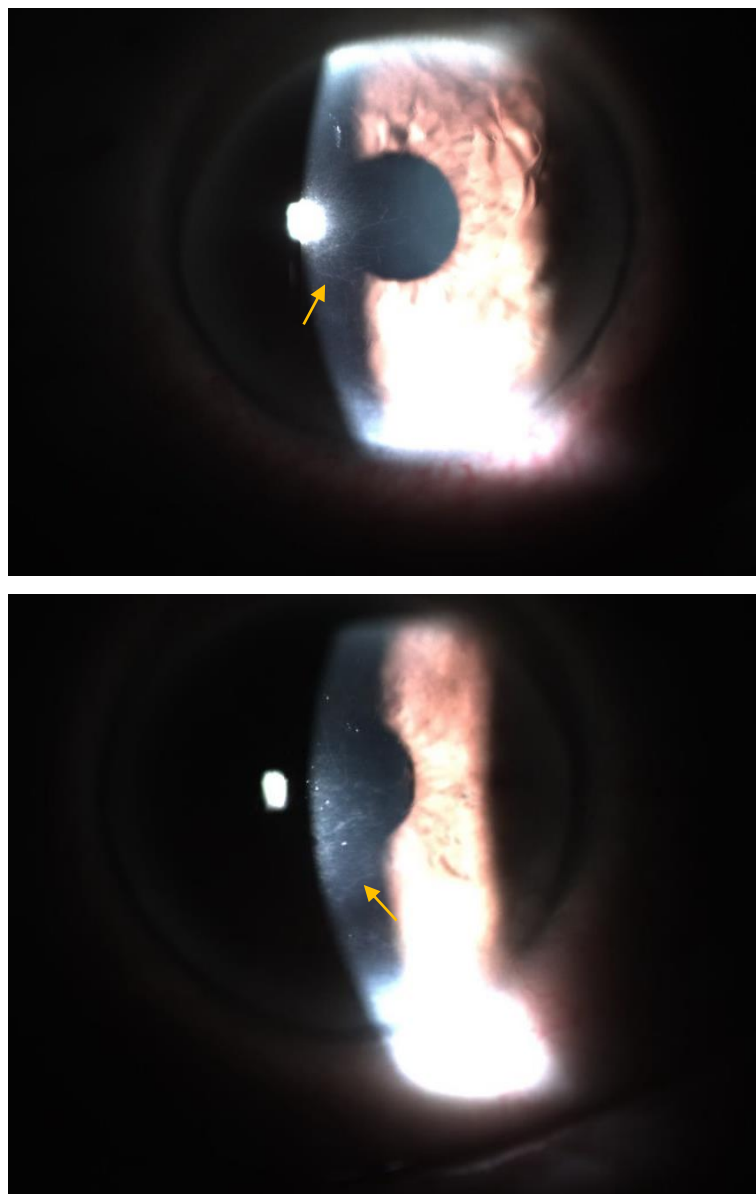


Figura 7. Fotografia da lâmpada de fenda. Visualização de opacidades estromais lineares na região central das córneas (setas amarelas).

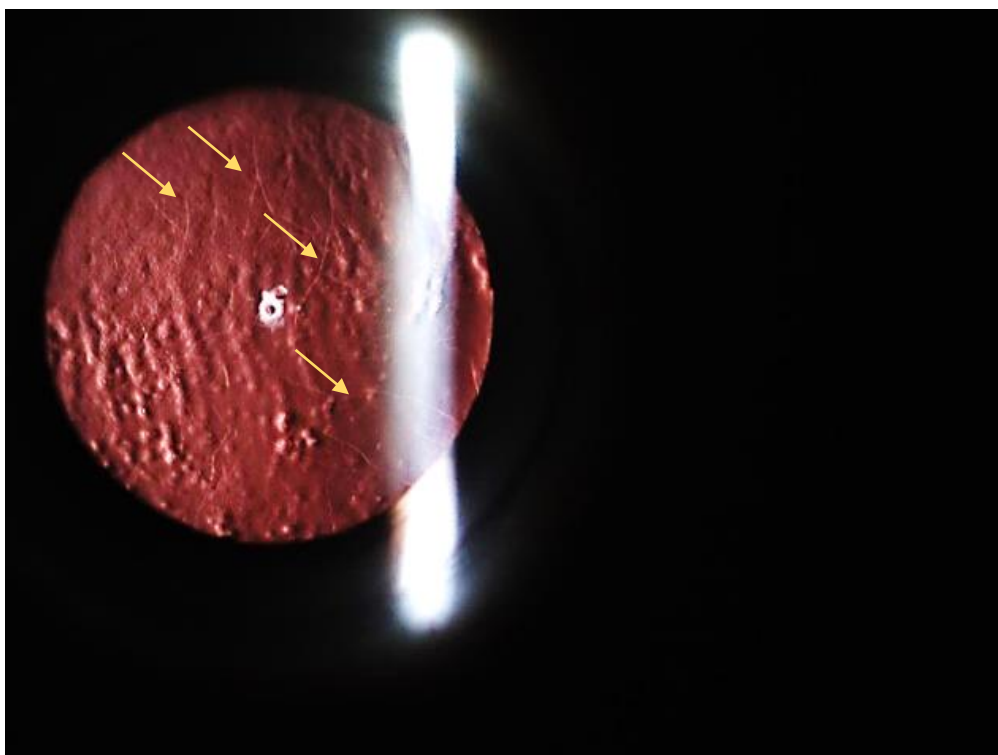


Figura 8. Retroiluminação da córnea com visualização das opacidades estromais lineares da córnea (setas amarelas).

O teste genético para a mutação G654A (Agel Asn-187) do gene gelsolina foi positivo, pelo que se confirmou o diagnóstico de PAF tipo IV.

## Discussão

Através da apresentação dos dois casos clínicos anteriores relativos à PAF tipo I (primeiro caso) e tipo IV (último caso), pretende-se demonstrar a enorme variabilidade fenotípica desta patologia a nível ocular bem como a sua associação aos locais de produção da proteína amiloide.

De entre a informação científica recolhida, relataram-se as seguintes alterações oculares:

### A. PAF tipo I

- a. Vasos conjuntivais anómalos <sup>[21][23][26][27][32][33][36][42]</sup>;
- b. Disfunção lacrimal <sup>[22][23][27]</sup>;
- c. Queratoconjuntivite *sicca* ou Síndrome do olho seco, <sup>[21][22][23][32][33][34][36]</sup>;
- d. Diminuição da sensibilidade da córnea <sup>[30]</sup>;
- e. Queratite neurotrófica <sup>[30]</sup>;



- f. Úlceras da córnea <sup>[30]</sup>;
- g. Neovascularização corneana <sup>[22]</sup>;
- h. Deposição de amiloide no bordo pupilar e pupilas festonadas <sup>[21][22][27][32][33][34][36][42]</sup>;
- i. Reflexos pupilares lentos <sup>[23][32][42]</sup>;
- j. Anisocória <sup>[33]</sup>;
- k. Paralisia segmentar da íris <sup>[46]</sup>;
- l. Glaucoma <sup>[21][22][27][28][32][34][36][42]</sup>;
- m. Opacidade da cápsula do cristalino <sup>[41]</sup>;
- n. Antecipação de presbiopia <sup>[14]</sup>;
- o. Opacidades vítreas, *pseudopodia lentis* <sup>[21][22][23][27][28][30][31][32][33][34][36][37][41][42]</sup>;
- p. Alterações da retina e neuropatia ótica <sup>[22][26][27][33][37]</sup>.

#### B. PAF tipo II

- a. Opacidades vítreas <sup>[28][37]</sup>.

#### C. PAF tipo III (sem relatos de associação ao sistema ocular)

#### D. PAF tipo IV

- a. Distrofia estromal *lattice* da córnea tipo II (DLC2) <sup>[5][6][28][34][43]</sup>;
- b. Queratoconjuntivite *sicca* ou síndrome do olho seco <sup>[6][44]</sup>;
- c. Glaucoma <sup>[5][6][44][45]</sup>;
- d. Blefarocalásia <sup>[6][47]</sup>;
- e. Catarata <sup>[5][6]</sup>;
- f. Perda da acuidade visual <sup>[47]</sup>;
- g. Irite <sup>[47]</sup>.

### **PAF TTR**

Cerca de 10% dos doentes com PAF TTR apresentam alterações oculares <sup>[25]</sup>, com incidência crescente à medida que a doença progride <sup>[29][32][36]</sup>. A idade de início da PAF foi o fator preditivo mais importante para o envolvimento ocular <sup>[38]</sup>.

Foi descrita uma hiper-autofluorescência ocular numa doente com PAF associada à mutação Glu54Lys do gene da TTR e com envolvimento ocular <sup>[24]</sup>. Esta característica do fundo ocular baseia-se numa técnica não invasiva da avaliação da fluorescência intrínseca dos tecidos do olho <sup>[24]</sup>. Contudo, são necessários mais estudos

para estabelecer a utilidade desta técnica na detecção de amiloidose ocular com diferentes tipos de mutações genéticas e em vários estádios da doença <sup>[24]</sup>.

Sabendo-se que a TTR não atravessa em quantidade significativa as barreiras hemato-retiniana e hemato-encefálica, fontes de produção local deverão existir de forma a justificar as manifestações oftalmológicas e o alto nível de proteína mutada no LCR, respetivamente <sup>[33]</sup>. Cavallaro *et al* (1990), demonstraram a síntese de transtirretina no EPR de ratos através da hibridização *in situ* e, alguns anos mais tarde, Kawaji *et al* (2005) evidenciou a produção de TTR em coelhos não só no EPR como também no EPCC <sup>[41]</sup>. Quantitativamente, há indicações de que a síntese de TTR é consideravelmente maior no EPR do que no fígado e o nível de expressão de mRNA de TTR nas células do EPCC foi cerca de um terço do das células do EPR <sup>[41]</sup>.

A literatura recente sugere que as complicações oculares da PAF TTR podem ser agravadas ou surgir de novo após o transplante hepático <sup>[9][13][14][22][38]</sup>, evidenciando a produção local de amiloide no EPR e EPCC <sup>[14][21][32][38]</sup> bem como a deposição em várias estruturas do olho (córnea, vítreo, bordo pupilar, superfície anterior do cristalino, superfície anterior e posterior da íris e rede trabecular) <sup>[29][41]</sup>. A deposição a nível da conjuntiva dependerá da produção extra-ocular de amiloide. Após o transplante hepático, registou-se que os níveis serológicos da proteína mutada descem para menos de 1% dos níveis pré-transplante <sup>[21][33][39]</sup> e quantidades significativas da proteína no humor aquoso e vítreo foram observadas em doentes com PAF submetidos ao transplante hepático <sup>[21]</sup>. Foi ainda observado por Haraoka *et al* que os níveis de TTR (*wild-type* e mutada) no humor aquoso de doentes com PAF submetidos a transplante hepático são equivalentes aos encontrados em doentes não transplantados <sup>[33]</sup>.

Embora o EPR seja produtor de TTR, os depósitos estão principalmente localizados nas camadas internas da retina, ao invés das camadas mais próximas do EPR <sup>[10][28][42]</sup>. Também foi sugerido em outros estudos que a deposição de amiloide na câmara anterior do olho era decorrente da produção local pelo EPCC, enquanto os depósitos vítreos resultavam da produção pelo EPR <sup>[10]</sup>.

Segundo Ohya *et al* (2011) <sup>[12]</sup>, dos 34 doentes japoneses observados com PAF (apenas 30 associados à mutação Val30Met) e submetidos a transplante hepático, metade progrediu para amiloidose ocular após o transplante hepático. De entre as manifestações, 9 tiveram progressão para glaucoma, 13 apresentaram de novo ou agravamento dos depósitos de amiloide no bordo pupilar, 13 tiveram de novo ou agravamento de opacidades vítreas e 5 submeteram-se a vitrectomia por opacidades

vítreas. Dos 26 doentes sem manifestações oculares antes do transplante hepático, 11 iniciaram doença ocular progressiva após a cirurgia.

Para os indivíduos com atingimento ocular, pode ser considerada a cirurgia ou a fotocoagulação panretiniana a laser térmico para destruir o epitélio produtor de TTR, mas esta última é ainda uma opção terapêutica em estudo. Segundo Kawaji *et al* (2010) <sup>[21]</sup>, a fotocoagulação panretiniana a laser térmico preveniu a progressão da deposição de amiloide no vítreo e na superfície retiniana em 2 doentes com PAF TTR durante os 3 anos de *follow-up*. Contudo, o efeito da fotocoagulação panretiniana em doentes com PAF não submetidos a transplante hepático mantém-se por esclarecer, uma vez que a transtirretina pode atravessar os vasos retinianos e causar manifestações oculares <sup>[21]</sup>.

Segundo um estudo de 2011 que envolveu 98 olhos de 52 doentes com PAF TTR Val30Met e submetidos a transplante hepático, as manifestações oculares mais frequentes foram a síndrome do olho seco severo (87,8%) e as alterações da pupila (78,6%), seguidas das opacidades vítreas (57,1%) e do glaucoma (44,9%) <sup>[22]</sup>.

#### **i. Vasos conjuntivais anómalos**

Acredita-se que as fibras não mielinizadas, que correspondem às fibras nervosas autonómicas, são primeiramente comprometidas durante o curso da doença. De fato, muitos doentes com PAF começam a desenvolver disfunções autonómicas antes da polineuropatia dominante sensorial <sup>[36]</sup>. Os vasos conjuntivais anómalos são possivelmente induzidos por disfunção nervosa autonómica, bem como pela deposição de amiloide perivascular. Portanto, é também natural que a suscetibilidade dos nervos autonómicos na fase inicial da PAF possa refletir a elevada incidência de desordens pupilares e queratoconjuntivite *sicca* <sup>[36]</sup>.

Ando *et al* (1997) reportaram 37 casos de doentes japoneses com ATTR em que a característica mais comum foram os vasos conjuntivais anómalos., refletindo as alterações microscópicas da acumulação de amiloide perivascular <sup>[23][36]</sup>. Segundo o estudo, os vasos conjuntivais anómalos foram reconhecidos na maior parte dos doentes a partir da fase precoce (menos de 5 anos após o início da doença) e a incidência desta alteração atingiu 100% após 10 anos de seguimento <sup>[32][36]</sup>. As opacidades vítreas atingiram 17% <sup>[32]</sup>. Noutro estudo, a deposição de amiloide na conjuntiva foi de 88,9% <sup>[42]</sup>. Visto que os vasos conjuntivais anómalos foram detetados em doentes na fase I, a biópsia conjuntival pode ser útil no diagnóstico da PAF <sup>[26][36]</sup>.

Numa observação de doentes com PAF TTR sintomáticos, foram encontrados vasos conjuntivais anómalos principalmente na área adjacente ao limbo. Na biópsia foram reconhecidos depósitos amilóides na substância própria superficial da conjuntiva e na parede e área perivascular dos vasos conjuntivais [22][26][42].

As anomalias dos vasos conjuntivais estão descritas como dilatações segmentares e fusiformes dos vasos, aranhas vasculares, microaneurismas e vasos tortuosos [34][42].

Uma vez que as alterações nos vasos conjuntivais estão relacionadas com a produção hepática de transtirretina mutada e não com a síntese ocular pelo EPR e EPCC, é possível que a eliminação da fonte hepática melhore o aspeto dos vasos conjuntivais, à semelhança do que acontece com o restante quadro clínico sistémico [34].

## **ii. Disfunção lacrimal e Queratoconjuntivite *sicca* ou Síndrome do olho seco**

A queratoconjuntivite *sicca* ou síndrome do olho seco é explicada pelo envolvimento precoce das fibras não mielinizadas do sistema nervoso autónomo, associando-se mais tardiamente a deposição de substância amilóide na glândula lacrimal [23].

A diminuição da secreção lacrimal foi relacionada com o depósito de amilóide nos ácinos, canais, nervos e vasos da glândula lacrimal, com especial papel desempenhado pela desorganização e distúrbio dos nervos que inervam a glândula, antes mesmo da perda de células secretoras, comprometendo desta forma a produção de lágrima [23][34][36].

No que toca aos doentes com síndrome do olho seco grave, refratário ao tratamento com lágrima artificial tópica sem conservantes ou oclusão do ponto lacrimal, a ciclosporina tópica demonstrou benefício nos doentes com PAF após transplante hepático, com melhoria tanto sintomática como na qualidade de vida. A ciclosporina reduz a inflamação e melhora a composição do filme lacrimal através da sua ação inibitória sobre os linfócitos T e do aumento das células caliciformes no epitélio conjuntival. O uso tópico não foi associado a efeitos adversos e tem uma absorção sistémica baixa [10].

## **iii. Diminuição da sensibilidade, queratite neurotrófica, ulceração e neovascularização da córnea**

De acordo com Dosso e Rungger-Brändle (2005) <sup>[30]</sup>, os autores propõem que os depósitos amilóides na córnea têm um efeito citotóxico que lesa os nervos sensoriais (nervo longo ciliar), o epitélio e o estroma da córnea, reduzindo progressivamente a sensibilidade corneana, com subsequentes úlceras neurotróficas. O olho seco hiposecretor associado à diminuição da sensibilidade corneana aumenta o risco de ulceração corneana, que pode progredir para perfuração corneana. A infiltração amilóide dos ramos nervosos dos nervos cranianos pode causar neuropatia autonômica progressiva com diminuição da sensibilidade corneana, queratoconjuntivite *sicca* e queratopatia neurotrófica. Esta última é caracterizada por uma diminuição ou ausência de sensibilidade corneana, quebra epitelial espontânea ou comprometimento da cicatrização corneana.

A neuropatia corneana, juntamente com o comprometimento do filme lacrimal, podem induzir uma lesão na superfície epitelial e distúrbios na hidratação e homeostase iônica. A lesão mecânica persistente e a citotoxicidade dos infiltrados monocíticos causam um recrutamento contínuo de polimorfonucleares e estabelece as condições para a destruição tecidual excessiva e tentativa recorrente de cicatrização <sup>[30]</sup>. A sobreexpressão de moléculas como a proteína A $\beta$ , CD44 e citocinas inflamatórias pode forçar a hiperproliferação e paraqueratose do epitélio, enfraquecendo ainda mais a proteção da superfície corneana, ficando a córnea vulnerável à infecção <sup>[30]</sup>. Uma vez estabelecida, tanto a inflamação aguda como a crônica podem sustentar a progressão de patologia corneana <sup>[30]</sup>.

A hipoestesia da córnea manifesta-se pela diminuição da sensibilidade da córnea, reflexo de lacrimejar e pestanejar os olhos e sensação de corpo estranho <sup>[10]</sup>.

A comparação histológica entre a córnea de um hospedeiro com PAF e o enxerto saudável revela que a transplantação de córnea não previne a progressão da doença <sup>[30]</sup>. Isto deve-se ao fato da progressiva substituição do enxerto geneticamente normal por células mutadas do limbo do hospedeiro e pelo crescimento através dos vasos durante o processo inflamatório <sup>[30]</sup>.

As terapêuticas para as lesões epiteliais da córnea com vitaminas, inibidores da collagenase, agentes anti-inflamatórios, antibióticos tópicos profiláticos ou lentes de contacto terapêuticas são frequentemente inadequadas ou têm eficácia transitória. Nos casos graves, doxiciclina oral, soro autólogo, transplante de membrana amniótica, tarsorrafia e retalho conjuntival são utilizados isoladamente ou em associação. Contudo, a resposta de sucesso terapêutico é raramente conseguida <sup>[10]</sup>. A doxiciclina demonstrou

um aumento da eliminação de amilóide através da disrupção das fibrilas e promoção da sua absorção num estudo com ratos <sup>[10]</sup>.

Num estudo que envolveu três doentes com PAF e queratopatia neurotrófica, verificou-se uma completa reepitelização da córnea após terapia tópica matricial regenerativa de sulfato de carboximetilglucose (*Cacicol®*, Laboratórios Théa, Paris, França) durante 33 dias, sem recorrência das úlceras corneanas no tempo de seguimento de dois a sete meses. O tratamento consistiu em 1-2 instilações por semana após o desbridamento dos bordos das úlceras. Não foram notificados efeitos adversos sistémicos ou locais nem dor ou desconforto durante a instilação. O *Cacicol®* é um agente regenerador da matriz (sulfato de carboximetilglucose), concebido para mimetizar os sulfatos de heparano ligados às proteínas da matriz extracelular da córnea, protegendo-as da proteólise e permitindo que os fatores de crescimento e citocinas atuem na lesão <sup>[10][48]</sup>. O *Cacicol®* restaura a organização da matriz e o microambiente celular fisiológico, estimulando o processo de regeneração <sup>[48]</sup>.

#### **iv. Alterações morfofuncionais da pupila**

As indentações do bordo pupilar ou pupilas festonadas podem ser secundárias à deposição de amilóide no bordo pupilar, à deposição de amilóide a nível vascular e consequente isquémia ou à paralisia segmentar da íris por disfunção autonómica <sup>[46]</sup>.

Outras manifestações oculares incluem a diminuição dos reflexos pupilares à luz e à acomodação por deposição de amilóide na íris <sup>[10]</sup> e deposição de material branco na pupila e sobre a face anterior do cristalino <sup>[23][34][42]</sup>. O reflexo pupilar luminoso lentificado é causado por um distúrbio da inervação autonómica <sup>[23]</sup>.

Em alguns doentes está descrita anisocória <sup>[33]</sup>.

A deposição de amilóide na íris foi encontrada em 33,3% dos doentes segundo o estudo de Haraoka *et al* (2002), enquanto Ando *et al* reportaram defeitos pupilares em 44,4% dos doentes com PAF, o que foi quase similar <sup>[42]</sup>.

#### **v. Glaucoma**

O glaucoma é a maior causa de perda de visão nos doentes com PAF <sup>[40]</sup> e ocorre principalmente numa fase tardia <sup>[15]</sup>. O estudo de Kimura *et al* reportou uma incidência de glaucoma de 24% de todos os doentes com PAF e de 17% dos doentes com a mutação Val30Met, mas a prevalência de glaucoma difere em vários estudos, de 5,4% (Ando *et al*) a 27% (Tsukahara *et al*) <sup>[25]</sup>.

Segundo um estudo de 2011 que envolveu 52 doentes com PAF TTR Val30Met submetidos a transplante hepático, o glaucoma foi a manifestação ocular mais frequente em doentes com maior tempo de evolução de PAF (em média 8,9 anos), nos olhos com anomalias da íris e nos olhos submetidos a cirurgia vitreoretiniana <sup>[22]</sup>. A maioria dos olhos com glaucoma (70,5%) foi submetida a cirurgia filtrante; na qual 38,6% necessitaram de mais do que uma cirurgia para controlar a PIO. Isto poderá estar relacionado com as alterações na conjuntiva decorrentes quer do depósito de amiloide quer da manipulação da conjuntiva aquando da vitrectomia <sup>[22]</sup>. Acrescenta-se ainda que 45,5% dos olhos com glaucoma foram submetidos a cirurgia filtrante após realização de cirurgia vitreoretiniana <sup>[22]</sup>. A remoção do vítreo como substrato para o depósito de amiloide, que, pelo menos teoricamente, levará a um aumento na quantidade de amiloide presente nas estruturas do segmento anterior do olho, poderá ser um dos mecanismos responsáveis pelo agravamento do glaucoma nos doentes vitrectomizados <sup>[22]</sup>. Estes dados sugerem-nos que o glaucoma nestes doentes é de difícil controlo, o que poderá estar em relação com a produção contínua de TTR mutante pelo olho, e com alterações da conjuntiva e da rede trabecular <sup>[22]</sup>.

Em 1991, foi publicado um estudo que verificou a ocorrência de glaucoma de difícil tratamento em doentes submetidos a vitrectomia por opacidades vítreas <sup>[22]</sup>. Em 1995, um artigo de revisão referiu eventual relação entre a remoção do vítreo e o desenvolvimento de glaucoma nos doentes com PAF <sup>[22]</sup>. Foi descrito um agravamento da hipertensão ocular após vitrectomia por opacidades vítreas <sup>[22]</sup>. Verificou também que o glaucoma nestes doentes ocorria em relação com a amiloidose vítrea e com a existência de depósito de amiloide no bordo pupilar <sup>[22]</sup>.

No estudo de Kimura *et al* <sup>[40]</sup>, o glaucoma foi diagnosticado em todos os casos (100%) que apresentavam pupilas festonadas e em 57% dos casos com deposição de amiloide no segmento anterior (pupila e cápsula anterior do cristalino). Apenas 49% dos casos com opacidades vítreas teve glaucoma. Os autores encontraram uma forte associação entre glaucoma e pupilas festonadas ou deposição de TTR no segmento anterior, do que entre glaucoma e opacidades vítreas. Desta forma, é fundamental uma deteção destes sinais clínicos designados de evidência clínica como fatores preditivos ou de risco de glaucoma na PAF. O reconhecimento destes sinais clínicos deve aumentar a suspeita de hipertensão ocular/glaucoma e levar a uma apropriada investigação clínica e exames complementares que permitem o diagnóstico precoce e tratamento destas condições na tentativa de prevenir a função visual destes doentes. Isto

permite a seleção de casos de alto risco que devem ser avaliados no contexto de glaucoma e ter um seguimento mais apertado.

Na observação por microscopia eletrônica de um doente com PAF e glaucoma, demonstrou-se a existência de alterações anatómicas marcadas da rede trabecular e do tecido justacanalicular <sup>[22]</sup>.

Na PAF tipo I, há uma marcada disrupção anatómica da rede uveoescleral e corneoescleral e tecido justacanalicular caracterizada pela acumulação de fibrilas amilóides nos espaços intertrabeculares e canal de Schlemm, degeneração das células endoteliais que recobrem a rede trabecular, placas homogêneas e/ou em multicamadas de material tipo membrana basal nos espaços intertrabeculares ou protrusão para o lúmen do canal de Schlemm e degeneração de fibras nervosas não mielinizadas localizadas na região do esporão escleral e dispersadas na rede trabecular <sup>[15][25][34]</sup>. Estes eventos mecânicos e neuropáticos podem ser fatores co-existent para o aumento da resistência do fluxo de saída do humor aquoso, causando um aumento da PIO e glaucoma de ângulo aberto crônico na PAF tipo I. O glaucoma de ângulo fechado devido à rotação anterior do corpo ciliar infiltrado e o aumento da pressão venosa episcleral devido à infiltração amiloidótica orbital também tem sido reportado <sup>[29]</sup>.

Outros mecanismos de glaucoma na PAF tipo I têm sido sugeridos, como a deposição perivascular de amilóide na conjuntiva e tecido escleral (com o consequente aumento da pressão venosa episcleral), mas esta deposição é principalmente dependente da produção sistêmica de ATTR e, desta forma, é um mecanismo improvável de glaucoma após transplante hepático <sup>[22][40]</sup>.

As alterações microvasculares envolvendo os vasos retinianos parecem ser, embora raramente, um dos mecanismos possíveis para o desenvolvimento de glaucoma em doentes com PAF <sup>[22]</sup>. Desta forma, a isquemia retiniana consequente do encerramento vascular e a posterior neovascularização acelerada da retina e íris podem proporcionar o aparecimento de glaucoma rubeótico ou neovascular <sup>[29]</sup>.

O glaucoma crônico de ângulo aberto secundário à deposição de amilóide na rede trabecular pode causar uma rápida progressão e perda visual irreversível, se não for diagnosticada ou tratada adequadamente <sup>[10]</sup>. Assim, um diagnóstico precoce é fundamental para evitar a progressão rápida de glaucoma.

Em doentes com glaucoma, a eritropoietina está aumentada no humor aquoso, exercendo um efeito protetor sobre os fotorreceptores, EPR e células ganglionares <sup>[10]</sup>. No entanto, em doentes com glaucoma e PAF, não se verificam estes níveis de



eritropoietina. Assim, nos doentes com PAF, as substâncias com efeito neuroprotetor são escassas, o que leva à necessidade de tratamentos mais agressivos para preservar a visão <sup>[10]</sup>.

Segundo um estudo de 2003, a aplicação de trabeculectomia com Mitomicina C (anti-metabolito) foi uma modalidade de tratamento promissora para o glaucoma secundário a PAF <sup>[40]</sup>. Considerou-se ainda a trabeculotomia como uma opção cirúrgica para o tratamento de glaucoma de ângulo aberto de início no adulto <sup>[40]</sup>.

Todavia, apesar da trabeculectomia ser entendida como o *gold standard* no que respeita a cirurgia de glaucoma, o uso de dispositivos de drenagem tem assumido cada vez mais um papel primordial na monitorização de casos de glaucoma complicado e de difícil controlo da PIO <sup>[49][51]</sup>. Neste contexto, o modelo FP-7 da válvula de Ahmed (*New World Medical, Inc., Rancho Cucamonga, Califórnia, EUA*), integralmente constituído de silicone, tem sido adotado em Portugal para o glaucoma associado aos doentes com PAF. É composto por um tubo e um prato único (suturado à esclera) formando um circuito não obstrutivo e unidirecional (efeito de venturi) que impede a drenagem excessiva de humor aquoso bem como o colapso da câmara anterior <sup>[49][51]</sup>.

#### **vi. Opacidade da cápsula do cristalino**

A aparência da TTR no segmento anterior tem algumas semelhanças com a síndrome de pseudoexfoliação <sup>[41]</sup>. O local de deposição (bordo pupilar e superfície do cristalino) é idêntico <sup>[41]</sup>. Por outro lado, enquanto a aparência da pseudoexfoliação é descrita como acinzentada, escamosa ou frígida, os depósitos amilóides podem ser descritos como esbranquiçados e com um aspeto semelhante a poeira, como uma estrutura mais suave, não foliar <sup>[41]</sup>. Contudo, em casos precoces é impossível observar a diferença <sup>[41]</sup>.

#### **vii. Antecipação de presbiopia**

Segundo Beirão *et al* (2011) <sup>[14]</sup>, os doentes com ATTR Val30Met têm um início mais precoce de presbiopia, provavelmente relacionado com a deposição de amiloide na cápsula anterior do cristalino, que o torna menos elástico. Esta deposição é muitas vezes assimétrica entre os dois olhos e pode prejudicar a sensibilidade ao contraste espacial em todas as frequências. Contudo, o transplante hepático não interrompe a deposição pela produção intraocular de TTR <sup>[10][14]</sup>.

Estes doentes também têm um comprometimento do sistema nervoso autónomo, incluindo a inervação autonómica do músculo ciliar, pelo que o sinal parassimpático de acomodação (transportado pelo nervo oculomotor comum ou III) e a sinapse no gânglio ciliar podem estar fracos <sup>[14]</sup>.

A deposição de amilóide no corpo ciliar (à volta das paredes dos vasos sanguíneos) e dentro do músculo ciliar, identificadas em biópsia, podem contribuir para a antecipação da presbiopia em doentes com PAF, embora não explique por si mesmo a contribuição desses depósitos. De todas as alterações que surgem com a idade, a rigidez do cristalino e as alterações na espessura e elasticidade da cápsula são as que mais contribuem para a presbiopia <sup>[14]</sup>.

#### **viii. Opacidades vítreas, *pseudopodia lentis***

O envolvimento do corpo vítreo na PAF foi inicialmente descrito em 1953 por Kantarian e De Jong em duas irmãs com neuropatia dos membros inferiores <sup>[22][23]</sup>.

A ATTR é o único tipo de amiloidose associado a opacidades vítreas, podendo estas ocorrer antes de qualquer outra manifestação sistémica da doença <sup>[22][23]</sup>. Contudo, usualmente ocorrem após alguns anos do aparecimento das manifestações neurológicas e estão associadas a outras alterações oculares, como as anomalias pupilares <sup>[32]</sup>. Kawaji *et al* descreveu o caso de um doente com PAF ATTR Val30Met que não apresentava manifestações sistémicas e cuja primeira e única manifestação foi a deposição de amilóide no vítreo <sup>[10]</sup>.

Pelo menos 20 mutações da TTR têm sido relacionadas com depósitos vítreos, incluindo a TTR Val30Met, a TTR Tyr114Cys, a TTR Phe33Val e a TTR Ile84Asp <sup>[32]</sup>. São usualmente considerados muito mais comuns na PAF tipo II (mutação Iso84Ser) do que na PAF tipo I (mutação Val30Met) <sup>[37]</sup>. A mutação rara Gly83Arg do gene da TTR está associada a famílias de ancestral chinês e pode apresentar como primeira manifestação as opacidades vítreas <sup>[25]</sup>. A prevalência de opacidades vítreas em doentes com PAF associada à mutação Y114C do gene da TTR foi significativamente alta e a idade de início destas opacidades foi significativamente baixa quando comparada com os doentes com PAF Val30Met <sup>[27][40]</sup>. Os doentes com a mutação Tyr114Cys no gene da TTR têm mais frequentemente opacidades vítreas (prevalência de 100%), com início mais precoce e geralmente precedem a polineuropatia <sup>[10][35]</sup>.

As opacidades vítreas são a manifestação ocular mais frequente nos doentes com PAF, com uma percentagem significativa de 45% num largo número de casos <sup>[15][37]</sup>.

Segundo Sandgren *et al*, a amiloidose vítrea ocorre em 10 a 20% dos doentes com PAF Val30Met <sup>[23][35]</sup>.

Num estudo de Kawaji, T. (2010) <sup>[31]</sup>, os doentes suecos com PAF ATTR Val30Met desenvolveram opacidades vítreas mais tarde (média de 67.8 anos) e mais frequentemente quando comparados com os doentes japoneses (média de 47.6 anos). Além disso, os doentes suecos sem polineuropatia desenvolveram opacidades vítreas mais tarde (74.1 anos) do que aqueles com polineuropatia (64.6 anos) <sup>[31]</sup>. Uma diferença significativa na ocorrência de opacidades vítreas como a única manifestação de PAF foi observada entre doentes suecos (35%) e doentes japoneses (6%) <sup>[31]</sup>.

Holmgren *et al*, reportaram que as opacidades vítreas foram a alteração mais comum em doentes homozigóticos do que heterozigóticos para PAF ATTR Val30Met <sup>[31]</sup>.

Segundo Ryuhei Hara *et al* <sup>[38]</sup>, as opacidades vítreas desenvolveram-se significativamente mais rápido em doentes submetidos a transplante hepático do que aqueles sem transplante. Além disso, todos os doentes sem transplante tiveram leves opacidades vítreas, enquanto metade dos submetidos a transplante tiveram moderadas a graves opacidades vítreas <sup>[38]</sup>. Embora a amostra do estudo não seja representativa, foi sugerido que os doentes não submetidos a transplante hepático não viveram o suficiente para desenvolverem amiloidose vítrea <sup>[38][41]</sup>. No entanto, a aparência clínica das opacidades vítreas não parece diferir entre doentes transplantados e não transplantados com amiloidose vítrea <sup>[41]</sup>.

Numa observação de 43 doentes com PAF associada a Val30Met, as opacidades vítreas foram identificadas em 13 destes doentes no curso da PAF e foram a primeira manifestação em 4 doentes <sup>[13]</sup>. Outros 3 doentes desenvolveram polineuropatia periférica em 2-8 anos após o início das opacidades vítreas <sup>[13]</sup>.

As opacidades vítreas resultam da deposição local de amilóide e manifestam-se por diminuição gradual da acuidade visual e provocam sintomas de visão nublada <sup>[13][34]</sup>. Os depósitos amilóides são habitualmente bilaterais, embora possam ser assimétricos ou mesmo unilaterais, o que sugere que fatores locais podem ter um papel importante na acumulação de TTR mutada <sup>[23][28]</sup>.

São descritas frequentemente como véus ou farrapos <sup>[34]</sup> e observadas como opacidades acinzentadas ou branco-amareladas com aparência de algodão ou lã de vidro ou assemelhadas a fibrilas viscosas <sup>[23]</sup>. Quando aderentes à face posterior do cristalino

podem apresentar um aspeto polipoidal, designando-se por *pseudopodia lentis*, uma marca patognomónica de amiloidose vítrea <sup>[23][34]</sup>.

Nos doentes que apresentam opacidades vítreas, a prevalência de glaucoma e de depósitos de amiloide pupilar é superior em relação aqueles sem opacidades vítreas <sup>[35]</sup>.

Segundo um caso clínico de um doente português com PAF sintomática por opacidades vítreas, um bloqueio aurículo-ventricular com necessidade de implantação de *pacemaker* foi a única manifestação sistémica durante o *follow-up* <sup>[32]</sup>. Isto sugere que o amiloide vítreo pode ser um potencial sinal de doença sistémica grave apesar da ausência de manifestações sistémicas, demonstrando a importância de estar alerta para todos os sistemas <sup>[32]</sup>.

A PAF deve ser suspeitada como causa, em caso de identificação de opacidades vítreas em doentes de áreas endémicas de PAF e história familiar positiva de polineuropatia. É necessário realizar o diagnóstico diferencial com uveíte e vitrite, hemorragia absorvida no corpo vítreo e tumores no globo ocular <sup>[23]</sup>.

Idealmente, o tratamento da amiloidose vítrea baseia-se na remoção das fibrilas amilóides existentes e na prevenção de mais deposição <sup>[32]</sup>. A vitrectomia, que pode ser diagnóstica ou terapêutica, é um tratamento cirúrgico seguro e eficaz realizado quando uma morbidade visual significativa está presente <sup>[32]</sup>, visto que melhora a acuidade visual <sup>[23][28]</sup>.

De fato, apenas cerca de 1% dos doentes portugueses com PAF necessitam de vitrectomia, um valor largamente excedido na PAF tipo II e nos doentes suecos com PAF I <sup>[37]</sup>.

Segundo Sandgren *et al*, os resultados pós-operativos da vitrectomia foram bons, embora se tenha observado recorrência ocasional <sup>[23]</sup>. A recorrência de opacidades vítreas após a vitrectomia tem sido descrita em alguns estudos <sup>[10][32][37]</sup>, frequentemente junto ao vítreo residual posterior ao cristalino ou na retina <sup>[28][32][37]</sup>. Koga *et al* sugeriu a realização de facoemulsificação e implantação de lente intraocular visto que remover mais extensamente a base do vítreo é possível com a remoção do cristalino <sup>[32]</sup>. Segundo o estudo, o doente não teve recorrência até ao momento <sup>[32]</sup>.

Todavia, é necessário um seguimento dos doentes vitrectomizados na medida em que existe um risco acrescido de glaucoma de ângulo aberto por diversos mecanismos <sup>[10][35]</sup>. Por um lado, a vitrectomia aumenta o *stress* oxidativo na rede trabecular e, por outro, na ausência de vítreo, os agregados amilóides atingem a rede trabecular e canal de Schlemm com maior facilidade e são depositados em ambas as estruturas. Desta

forma, os estudos sugerem que o vítreo atua como um filtro que retém as fibrilas amilóides e previne a sua progressão na rede trabecular. A vitrectomia incompleta é uma opção viável para atrasar a progressão do glaucoma <sup>[10]</sup>.

#### **ix. Alterações da retina e neuropatia ótica**

As alterações na retina ocorrem em aproximadamente 20% dos doentes com PAF <sup>[10]</sup>. Num observação de doentes com PAF TTR, foi observado na retina a presença de um *ratio* arteriovenoso anormal, vasos tortuosos, exsudados tipo algodão e hemorragias vítreas <sup>[26]</sup>. O *ratio* arteriovenoso retiniano anormal foi detetado a partir da fase II da PAF <sup>[26]</sup>. Em alguns doentes pode ser observado um anel perifoveal, resultante da acumulação intraretinal da TTR mutada sintetizada pelas células pigmentadas da retina e transportada para a neuroretina <sup>[37]</sup>.

É possível que doentes com PAF que apresentem comprometimento do sistema nervoso autónomo, como hipotensão ortostática, possam exibir patofisiologia ocular anormal, como vasos retinianos tortuosos, estreitamento de arteríolas retinianas, dilatação de veias retinianas e diminuição da tensão vascular, tal como foi documentado em alguns doentes <sup>[26]</sup>.

Em doentes com PAF associada à mutação Y114C do gene da TTR, a angiografia fluoresceínica confirmou a presença de manifestações vasculares na retina de revestimento ou encerramento de vasos retinianos e hemorragias retinianas dispersas na região periférica do fundo ocular. Pensa-se que o mecanismo de hemorragia intraretinal é causado pela deposição de amilóide nos vasos que leva à perda de células musculares lisas na media, seguido por dilatação microaneurismal, necrose fibrinóide e, por fim, a rutura da parede do vaso, tal como acontece na hemorragia intracerebral relacionada com angiopatia amilóide cerebral <sup>[27]</sup>. As alterações vasculares são principalmente arteriolas <sup>[41]</sup>.

Num estadio inicial, quantidades significativas de depósitos amilóides podem ser encontradas na bainha do nervo ótico e parede dos vasos no espaço peribulbar, segundo Haraoka *et al* que observou doentes com PAF Val30Met <sup>[42]</sup>. No entanto, não foi encontrado amilóide nas fibras nervosas e parede da artéria central <sup>[42]</sup>.

Hamann *et al* foram os pioneiros na publicação de um caso de neuropatia óptica bilateral após a exclusão de outras hipóteses diagnósticas, tais como as opacidades vítreas ou o glaucoma. Tratava-se de um doente português do sexo masculino com PAF TTR Val30Met que apresentou um comprometimento da visão. Foi possivelmente

causado por isquemia secundária à deposição de amilóide nos pequenos vasos, bem como pela insuficiência da auto-regulação autonómica <sup>[10]</sup>.

#### ***PAF tipo IV***

Segundo Meretoja e Donders, a proteína amilóide pode depositar-se no estroma e membrana basal da córnea e conjuntiva, bem como na esclera anterior, paredes dos vasos ciliares, estroma e músculo ciliar, perínervio dos nervos ciliares e na bainha do nervo ótico <sup>[5][6][43]</sup>. Anteriormente depósitos não identificados foram observados na *pars plana* do corpo ciliar, na coriocalilar e na esclera adjacente ao nervo ótico <sup>[43]</sup>.

O estudo com OCT permitiu constatar que não estavam presentes depósitos anómalos na retina (neuroretina e epitélio pigmentado), o que, segundo alguns estudos, diferencia este tipo de PAF dos restantes <sup>[5][43]</sup>. O corpo vítreo é desprovido de amilóide na PAF tipo IV <sup>[43]</sup>. Também não foram relatados depósitos na íris, cristalino e ângulo irido-corneano bem como alterações significativas do disco ótico e da camada de fibras nervosas <sup>[5]</sup>.

#### **i. Distrofia estromal *lattice* da córnea tipo II (DLC2)**

As distrofias corneanas são classificadas consoante a localização dos depósitos nas camadas da córnea e as suas características clínicas. A DLC2 diz respeito aos depósitos hiperreflexivos subepiteliais, descritos como linhas espessas, amorfas, com bordos irregulares, localizadas no estroma anterior e médio, mais densas na parte periférica, visíveis na microscopia confocal da córnea <sup>[34]</sup>. Histologicamente, as linhas reticuladas coram positivamente para marcadores amiloidóticos como o vermelho Congo.

Estudos recentes sugerem que a produção local de amilóide intraocular contribui para a distrofia, ao invés da degeneração dos nervos como propunha Meretoja <sup>[6][43]</sup>. A deposição de amilóide está presente sob a camada de Bowman (no estroma anterior) e, em alguns casos, pode ocorrer ao nível da membrana basal epitelial. Esta patologia manifesta-se muitas vezes com diminuição da sensibilidade corneana e frequentemente por erosões leves da córnea <sup>[6]</sup>, com uma idade de início entre os 30 e os 40 anos <sup>[47]</sup>.

O diagnóstico da PAFF é essencialmente baseado na deteção da DLC2 ao biomicroscópio em combinação com a árvore genealógica compatível com hereditariedade autossómica dominante <sup>[6]</sup>. A biomicroscopia ultrassónica contribui para documentar melhor a DLC2 no segmento anterior do olho. Por este motivo, a existência

de distrofia tipo *lattice* deverá alertar para a associação de patologia sistémica, nomeadamente PAFF, sendo necessária vigilância regular, sistémica e oftalmológica <sup>[5]</sup>. Os testes genéticos podem estar indicados para aconselhamento genético numa pessoa clinicamente saudável pertencente a uma família afetada <sup>[6]</sup>. As alterações da biomecanicidade da córnea, nomeadamente a diminuição da histerese, parecem estar relacionadas com as alterações estromais, destacando-se o *Ocular Response Analyser* (Reichert Technologies, EUA) um exame com potencial interesse nesta patologia <sup>[5]</sup>.

Rosenberg *et al* (2001) <sup>[6]</sup> observaram a diminuição ou ausência de ramos ao longo das fibras nervosas no plexo nervoso sub-basal de 18 doentes, explicando a sensibilidade reduzida da córnea. Estudando estímulos térmicos, químicos e mecânicos, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na estimulação mecânica dos doentes com DLC2, que tiveram um limiar de estimulação maior em comparação com o controlo.

A avaliação ocular dos doentes com DLC2 revela mais depósitos de amilóide após a autópsia do que aquelas visíveis na microscopia corneana <sup>[6]</sup>.

Existem quatro formas hereditárias de distrofia corneana *lattice* distinguidas pela sua clínica e histologia <sup>[47][50]</sup>. Tipicamente causam dor ocular recorrente nos adultos jovens e diminuição de visão mais tardiamente <sup>[50]</sup>. A distrofia *lattice* tipo I é a forma mais comum e pode ser esporádica ou familiar (padrão autossómico dominante). A idade de início dos sintomas varia dos 10 aos 40 anos. Apresenta lesões tipo *lattice* na porção central da córnea e a deposição de amilóide na camada de Bowman, epitélio e estroma anterior é moderada, não se manifestando como amiloidose sistémica <sup>[47][50]</sup>. A distrofia *lattice* tipo III é uma forma variante largamente reportada no Japão, com um padrão recessivo. A idade de início dos sintomas entre os 70 e os 90 anos. Apresenta um espessamento da córnea com deposição grave de amilóide na camada de Bowman e epitélio e moderada no estroma anterior, não estando associada a amiloidose sistémica <sup>[47][50]</sup>. A distrofia *lattice* tipo IV tem um padrão recessivo e manifesta-se com pequenas linhas tipo *lattice* na sétima à nona década de vida. Os depósitos são encontrados no estroma posterior e as erosões epiteliais raramente ocorrem <sup>[50]</sup>. A distrofia *lattice* tipo II já foi descrita anteriormente. Dos três tipos referidos, a única associada a amiloidose hereditária sistémica é a do tipo II.

## **ii. Queratoconjuntivite *sicca* ou síndrome do olho seco**

A síndrome do olho seco é frequentemente observada e deve-se ao envolvimento dos vários nervos cranianos, visto que o reflexo de pestanejo (nervo trigémio) juntamente com a contração do músculo orbicular (nervo facial) podem estar diminuídos. O ectrópio e o lagoftalmo causado pela paralisia facial periférica aumentam a área de evaporação, a qual acentua o problema <sup>[6][44]</sup>.

### **iii. Glaucoma**

O baixo fluxo de saída do humor aquoso e o glaucoma crônico de ângulo aberto são frequentes na PAF <sup>[43]</sup>.

Embora o amilóide em redor dos coletores intra-esclerais do humor aquoso possa contribuir para o aumento da PIO, não foram encontrados depósitos na rede trabecular, apesar da marcação das células trabeculares para a gelsolina e do seu envolvimento em outras amiloidoses sistêmicas com glaucoma <sup>[43][44]</sup>. Permanece a possibilidade de que a mutação da variante intracelular da gelsolina afeta as células musculares da rede trabecular, que contêm actina, causando a sua disfunção <sup>[5][43][44]</sup>.

### **iv. Blefarocalásia**

Segundo Kiuru (1992), 27 doentes dos 30 observados apresentaram blefarocalásia <sup>[6]</sup>.

Usualmente, a blefarocalásia desenvolve-se na quinta década de vida <sup>[47]</sup>.

### **v. Catarata**

Segundo Kiuru (1992), foi relatado um doente com catarata bilateral dos trinta observados. Apesar dos números reportados serem baixos, a experiência clínica sugere que a catarata é mais comum em doentes com DLC2.

É sugerido que o amilóide no corpo ciliar ou alterações no humor vítreo possam mudar as características do cristalino, visto que não foi encontrado amilóide no mesmo <sup>[6]</sup>.

### **vi. Retinopatia pigmentar**

Numa recente publicação de uma família com DLC2 no Irão, foi encontrado retinopatia pigmentar. Os autores acreditam que não é coincidência e esperam desenvolver um projeto para avaliar esta conexão <sup>[6]</sup>.



### ***Caso clínico I***

O primeiro caso clínico, referente à PAF tipo I, no qual o doente apresentou manifestações oculares após 14 anos do transplante hepático é explicado pela produção intraocular autônoma de TTR mutada e demonstra que os doentes com PAF ainda se mantêm com risco de desenvolver complicações oculares após o transplante hepático.

Ao exame objetivo no serviço de urgência, constatou-se uma resposta pupilar lenta à estimulação luminosa e de acomodação bilateralmente, que assinala comprometimento do sistema nervoso autônomo.

Apresentava ainda indentações e festonamento dos bordos pupilares bilateralmente, conhecidos como manifestações de aparecimento precoce e como fatores preditivos ou de risco para glaucoma. Com a tonometria de aplanção de Goldmann, evidenciou-se uma hipertensão ocular mais evidente no OD possivelmente explicada pelo aumento da resistência do fluxo de saída do humor aquoso decorrente da disrupção anômica da rede uveoescleral e corneoescleral e tecido justacanalicular. Embora a fundoscopia não tivesse alterações significativas nos vasos retinianos que justificassem uma isquemia da retina, verificou-se um defeito isolado supero-temporal da camada de fibras nervosas peripapilar, com diminuição de espessura “borderline” no setor temporal da camada de fibras nervosas do OE, possivelmente provocado pela hipertensão ocular. Estes defeitos estruturais no OCT juntamente com a ausência de alterações nos campos visuais na perimetria estática computadorizada, levam ao diagnóstico de glaucoma pré-perimétrico secundário a paramiloidose.

Concomitantemente, foram detetadas ligeiras opacidades vítreas bilaterais que não interferiam com a visão, mas que têm forte relação com as pupilas festonadas segundo a literatura. Este caso clínico evidencia uma assimetria na deposição de amiloide no segmento anterior e posterior (em menor grau), mecanismos explicáveis pela produção independente de TTR no EPR e no EPCC. Além disso, também sugere que a deposição abundante de amiloide na pupila está associada a maior deposição de amiloide no trabéculo e, conseqüentemente, maior risco de glaucoma.

Após as medidas terapêuticas dirigidas à diminuição da pressão intraocular no serviço de urgência, o doente manteve-se sem progressão do glaucoma e com picos controlados nas consultas subsequentes, situação invulgar nesta patologia uma vez que há produção contínua da TTR mutada. Geralmente, estes doentes são refratários ao tratamento médico e é necessário recorrer a cirurgia <sup>[10]</sup>. A eritropoietina, tal como mencionado acima, mostrou ter um efeito protetor nas células ganglionares e tem sido

proposta como uma estratégia terapêutica neuroprotetora <sup>[10]</sup>. Segundo um estudo de 44 doentes com glaucoma associado a PAF TTR, 29.5% dos doentes tiveram uma PIO inferior a 20 mmHg com tratamento médico e 69.2% necessitaram de tratamento cirúrgico <sup>[10]</sup>. Apesar da trabeculectomia ser o *gold standard* na cirurgia de glaucoma, o uso de dispositivos de drenagem (nomeadamente a válvula de Ahmed), tem vindo a adquirir protagonismo na redução da PIO <sup>[49][51]</sup>.

## ***Caso clínico II***

O último caso clínico, faz referência a uma condição rara, a PAF tipo IV. Trata-se de um doente com antecedentes de neuropatia periférica desde os 59 anos e de posterior evolução para neuropatia autonómica, comprometimento renal e cardíaco. Foi submetido a biópsia renal em 2013 por suspeita de amiloidose, que se revelou negativa para AA, AL e negativa para a mutação Val30Met. Estas manifestações vão de encontro ao padrão de início tardio e lentamente progressivo da PAF tipo IV, com envolvimento do sistema nervoso, tecido ocular, renal e cardíaco.

Em Julho de 2015, verifica-se perda da acuidade visual, cataratas e distrofia estromal *lattice* da córnea tipo II de predomínio no OD. Estas manifestações foram associadas à PAF tipo IV segundo a literatura. Embora a distrofia *lattice* tipo II esteja descrita como a alteração mais típica e precoce da PAF tipo IV, neste caso clínico verifica-se um aparecimento tardio das manifestações oculares com significância a nível funcional. A distrofia da córnea manifesta-se frequentemente entre os 30 e os 40 anos de idade e está associada a diminuição da sensibilidade corneana e leves erosões da mesma. Nos casos com distrofia *lattice* da córnea tipo II e história familiar, é possível fazer um diagnóstico de PAF tipo IV, o que não se trata deste caso visto que não há antecedentes familiares conhecidos. Concomitantemente, observaram-se áreas de atrofia do EPR e um aspeto tigróide da retina relacionadas com a idade, tal como um descolamento posterior do vítreo.

Através destas particularidades oftalmológicas, foi pedida a sequenciação do gene gelsolina, que confirmou o diagnóstico de PAF IV com a mutação G654A (Agel Asn-187).

Este caso clínico enfatiza o papel fundamental do oftalmologista na suspeita deste tipo raro de PAF, uma vez que o doente apresentando um quadro arrastado de comprometimento do sistema nervoso, renal e cardíaco, apenas se pesquisaram as proteínas amilóides AA, AL e a mutação Val30Met. A avaliação por parte da

oftalmologia veio evidenciar um achado fundamental para a suspeita de PAF tipo IV, a distrofia estromal *lattice* da córnea. Caso o doente não apresentasse diminuição da acuidade visual, o diagnóstico diferencial para este quadro clínico tenderia a excluir uma amiloidose hereditária, visto que o doente não apresentava história familiar e a mutação Val30Met era negativa.

### **Conclusão**

Em conclusão, os oftalmologistas têm um importante papel como sinalizadores de manifestações típicas da PAF, uma vez que as alterações oculares podem ser os primeiros sinais de uma doença sistémica grave.

### **Agradecimentos**

O presente trabalho final do mestrado integrado em medicina, teve como fundamento dois casos clínicos que pelo seu caráter raro no Serviço de Oftalmologia do Hospital Santa Maria e enorme cariz científico, serviu de base para explorar as manifestações oculares dos diferentes tipos de PAF e contribuir de alguma forma para a literatura oftalmológica até à data sobre este assunto.

Gostaria de agradecer ao meu orientador de Mestrado, Dr. Ivo Filipe Gama, pela disponibilidade, ajuda e incentivo na realização deste trabalho.

Agradeço ao Professor Doutor Manuel Monteiro-Grillo ter autorizado o acesso a dois casos clínicos do seu serviço, sem o qual teria sido impossível a realização desta tese.

### **Bibliografia**

- [1] Lobato L. Classificação das amiloidoses. Sinapse, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 68-73.
- [2] Sousa A. Epidemiologia genética da PAF. Sinapse, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 74-79.
- [3] Saraiva MJ. Patologia molecular associada à PAF. Sinapse, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 80-85.
- [4] Sipe, J. D., et al. (2014) Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid: The Journal of Protein Folding Disorders*, 21:4, 221-224.

- [5] Vaz-Pereira, S., Almeida, L. D., Lé, J. S. e Monteiro-Grillo, M. (2010) Manifestações Oculares da Polineuropatia Amiloidótica Familiar Tipo Finlandês: - Caso sem história ancestral associada. *Oftalmologia* – Vol. 34: pp. 371-378.
- [6] Carrwik, C. and Stenevi, U. (2009) Lattice corneal dystrophy, gelsolin type (Meretoja's syndrome) – Review Article. *Acta Ophthalmologica* – 87: 813-819.
- [7] Planté-Bordeneuve, V., Said, G. (2011) Familial amyloid polyneuropathy – Review. *Lancet Neural*, 10:1086-97.
- [8] Kasper D. L. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19<sup>th</sup> Edition, Porto Alegre: Mc Graw Hill, 2015, 719-724p.
- [9] Hrisomalos, F., Pattar, G. R., Phan, A. T. (2015) Ocular Amyloidosis. Up to Date.
- [10] Martins, A. C., et al (2015) Ocular Manifestations and Therapeutic Options in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy: A Systematic Review. Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International.
- [11] Tasaki, M. et al (2013) Effect of age and sex differences on wild-type transthyretin amyloid formation in familial amyloidotic polyneuropathy: A proteomic approach. *International Journal of Cardiology* 170: 69-74.
- [12] Ohya, Y. et al (2011) Manifestations of Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy: Long-Term Follow-Up of Japanese Patients After Liver Transplantation. *Surgery Today*, 41:1211-1218.
- [13] Kawaji, T. et al (2004) A case of vitreous amyloidosis without systemic symptoms in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid: The Journal of Protein Folding Disorders* 11, 257-259.
- [14] Beirão, M. (2011) Anticipation of presbyopia in Portuguese familial amyloidosis ATTR V30M. *Amyloid*, 18(3): 92-97.
- [15] Silva-Araújo, A. C., Tavares, M. A., Cotta, J. S., Castro-Correia, J. F. (1993) Aqueous outflow system in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 231:131-135.
- [16] Conceição, I. e Carvalho, M. (2007) Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve* 35: 116-118.
- [17] Dohrn, M. F. (2013) Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *Journal of Neurology*, 260:3093-3108.

- [18] Wallace, M. R., Conneally, P. M., Benson, M. D. (1988) A DNA Test for Indiana/Swiss Hereditary Amyloidosis (FAP II). *The American Journal of Human Genetics*, 43:182-187.
- [19] Rudolph, T., Kurz, M. W. e Farbu, E. (2008) Late-Onset Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) Val30Met Without Family History. *Clinical Medicine & Research*, Volume 6, Number 2: 80-82.
- [20] Ando, Y. et al (2013) Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8:31.
- [21] Kawaji, T. et al (2010) Novel Therapy for Transthyretin-related Ocular Amyloidosis – A Pilot Study of Retinal Laser Photocoagulation. *Ophthalmology*, 117:552-555.
- [22] Sampaio, I. et al (2011) Glaucoma em Doentes Portugueses com Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia – Volume 35:pp. 311-318.*
- [23] Niemczyk, R. et al (2009) Vitreous Amyloidoses in Two Sisters as the Indication of Transthyretin-Related Familial Form of Systemic Amyloidosis Among Liver Transplantation Candidates. *Transplantation Proceedings*, 41, 3085-3087.
- [24] Veronese, C. et al (2013) Fundus autofluorescence imaging in hereditary ATTR amyloidosis with ocular involvement. *The Journal of Protein Folding Disorders*, 20(4): 269-271.
- [25] Liu, T. et al (2014) Ophthalmic manifestations in a Chinese family with familial amyloid polyneuropathy due to a TTR Gly83Arg mutation. *Eye*, 28, 26-33.
- [26] Ando, E. (1992) Ocular microangiopathy in familial amyloidotic polyneuropathy, type I. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 230:1-5.
- [27] Kawaji, T. (2005) Ocular Amyloid Angiopathy Associated with Familial Amyloidotic Polyneuropathy Caused by Amyloidogenic Transthyretin Y114C. *American Academy of Ophthalmology*; 112:2212-2218.
- [28] Thomas, A. et al (1996) Vitreous Amyloidosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Report of a Case with the Val30Met Transthyretin Mutation. *Survey of Ophthalmology*, volume 40, number 3.
- [29] Franzco, A. e Franzco S. (2002) Familial amyloidotic polyneuropathy presenting with rubeotic glaucoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 30, 300-302.

- [30] Dosso, A. e Rungger-Brändle, E. (2005) Bilateral corneal perforation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Graefe's Archive Clinical and Experimental Ophthalmology*, 243:273-277.
- [31] Kawaji, T. (2010) Transthyretin-related vitreous amyloidosis in different endemic areas. *Amyloid*; 17(3-4): 105-108.
- [32] Seca, M., Ferreira, N. e Coelho, T. (2014) Vitreous Amyloidosis as the Presenting Symptom of Familial Amyloid Polyneuropathy TTR Val30Met in a Portuguese Patient. *Case Reports in Ophthalmology*; 5:92-97.
- [33] Neto, E. et al (2009) Paramiloidose Ocular após Transplante Hepático. *Oftalmologia*, volume 33:pp. 51-56.
- [34] Rosa, A. (2009) Manifestações Oculares de Polineuropatia Amiloidótica Familiar Tipo I em Doentes Submetidos a Transplante Hepático. *Oftalmologia*, volume 33:pp. 177-183.
- [35] Correia, N. Ferreira, N., Beirão, M. e Meireles, A. (2012) Vitrectomia nas Opacidades Vítreas Associadas com a Polineuropatia Amiloidótica Familiar Tipo I. *Oftalmologia*, volume 36, número 2, pp. 97-101.
- [36] Ando, E. et al (1997) Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow up. *British Journal Of Ophthalmology*; 81:295-298.
- [37] Monteiro, J. G. et al (1991) Ocular Changes in Familial Amyloidotic Polyneuropathy with Dense Vitreous Opacities. *Eye*; 5, 99-105.
- [38] Ryuhei Hara, M. D. (2010) Impact of Liver Transplantation on Transthyretin-Related Ocular Amyloidosis in Japanese Patients. *Archives of Ophthalmology*; 128(2):206-210.
- [39] Ando, E., Ando, Y. e Haraoka, K. (2001) Ocular Amyloid Involvement after Liver Transplantation for Polyneuropathy. *Annals of Internal Medicine*, volume 135, number 10: 931-2.
- [40] Kimura, A. et al (2003) Secondary Glaucoma in Patients With Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Archives of Ophthalmology*; 121:351-356.
- [41] Sandgren, O., Kjellgren, D. e Suhr, O. B. (2008) Ocular manifestations in liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy. *Acta Ophthalmologica*; 86: 520-524.

- [42] Haraoka, K. et al (2002) Amyloid deposition in ocular tissues of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *The Journal of Protein Folding Disorders* 9, 183-189.
- [43] Kivelä, T. (1994) Ocular Amyloid Deposition in Familial Amyloidosis, Finnish: An Analysis of Native and Variant Gelsolin in Meretoja's Syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 35, no. 10.
- [44] Kirkpatrick, C. A., Shah, S. S., Goins, K. M. e Allen, R. C. (2013) Lattice Corneal Dystrophy Type II – Meretoja's Syndrome: A 68-year-old female presents with progressive decline in vision and glare. *EyeRounds.org*
- [45] Solari, H. et al (2011) Danish type gelsolin-related amyloidosis in a Brazilian family: case reports. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*; 74(4):286-8.
- [46] Lessel, S. et al (1975) Scalloped pupils in familial amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*.
- [47] Gorevic, P. D. et al (1991) Amyloidosis due to a mutation of the gelsolin gene in an American family with lattice corneal dystrophy type II. *The New England Journal of Medicine*, volume 325, number 25.
- [48] Chebbi, C.K. et al (2008) Pilot study of a new matrix therapy agent (RGTA OTR4120) in treatment-resistant corneal ulcers and corneal dystrophy. *Journal French journal of Ophthalmology*; 465-71.
- [49] Figueiredo, A. et al (2014) Válvulas de Ahmed na cirurgia de glaucoma: a nossa experiência. *Oftalmologia*, volume 38, pp. 149-156.
- [50] Christopher J. Rapuano. *Color atlas & synopsis of clinical ophthalmology – Cornea*. Wills Eye Institute, second edition.
- [51] Lisboa, M.; Sampaio, A.; Borges, B.; Amaral, A.; Dominguez, I.; Reina, M. e Lisboa, J. (2013) Estudo clínico da utilização da válvula de Ahmed no glaucoma refratário entre Janeiro de 2010 e Junho de 2012 no CHLC, EPE. *Oftalmologia*, volume 37, pp. 97-103.